

Aus dem Anästhesiezentrum der Universitätskliniken
Marburg (Lahn)
ehem. Direktor: Prof. Dr. med. H. Oehmig
jetzt unter komm. Leitung von: Dr. med. P. Regenfuß

UNTERSUCHUNGEN ZUR LEBERFUNKTION IN
ETHRANE-NARKOSE BEI
INTRAPERITONEALEN OPERATIONEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

JÖRG GRUNDMANN
aus Ponitz/Thüringen

Marburg 1976

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Anästhesiezentrum der Universitätskliniken
Marburg (Lahn)

ehem. Direktor: Prof. Dr. med. H. Oehmig

jetzt unter komm. Leitung von: Dr. med. P. Regenfuß

UNTERSUCHUNGEN ZUR LEBERFUNKTION IN
ETHRANE-NARKOSE BEI
INTRAPERITONEALEN OPERATIONEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

JÖRG GRUNDMANN

aus Ponitz/Thüringen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 26. März 1976

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. R. Dennhardt

Correferent: Dr. med. P. Regenfuß

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Entwicklung des Ethrane	1
2. Eigenschaften des Ethrane	2
3. Veröffentlichungen über die Wirkung von Ethrane auf die Leber	4
II. METHODIK	9
1. Narkosetechnik	10
2. Leberfunktionsprüfungen	11
a. Transaminasen	12
b. Die Glutamat-Dehydrogenase	16
c. Die alkalische Phosphatase	17
d. Die Bromsulphophthalein-Retention	19
3. Patientengut	21
4. Untersuchungsplan	23
III: ERGEBNISSE	24
1. Übersicht der Meßwerte	24
2. Graphische Darstellung der Bestimmungen	27
3. Auswertung	33
a. Die Serum-Glutamat-Oxalacetat-Trans- aminase (SGOT)	33

b. Die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)	35
c. Die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	35
d. Die alkalische Phosphatase (AP)	36
e. Die Bromsulfophthalein-Retention (BSR) ...	37
 IV. VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON INTRA- UND EXTRAPERITONEALEN OPERATIONEN IN ETHRANE-NARKOSE ..	41
 V. VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON INTRAPERITONEALEN OPERATIONEN IN ETHRANE- und HALOTHAN-NARKOSE	49
 VI. DISKUSSION	57
 VII. ZUSAMMENFASSUNG	63
 VIII. VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN	65
 IX. ABKÜRZUNGEN	66
 X. LITERATURVERZEICHNIS	67

I. EINLEITUNG

I.1. Entwicklung des Ethrane

Die Erforschung des "Vorganges Narkose" wurde und wird zwangsläufig begleitet und gefolgt von der Suche nach Narkosesubstanzen, die den neu gewonnenen Erkenntnissen in möglichst vielen Belangen gerecht werden. Dabei entstand eine Liste von Kriterien für ein "ideales" Anästhetikum, wie es bis heute noch nicht gefunden wurde.

Diese Kriterien sind nach Auffassung von C.BOTTY (12):

1. nicht entflammbar
2. chemisch stabil
3. potent
4. erlaubt angemessene Oxygenierung
5. weiter Spielraum zwischen Anästhesie und Herzstillstand
6. leichte Steuerung der Narkosetiefe
7. gleichmäßig ruhiges Einschlafen und Aufwachen
8. keine Beeinflussung des Herzrhythmus
9. gute Muskelrelaxation
10. angemessene Analgesie
11. möglichst geringe Störung der lebenswichtigen Funktionen
12. gute Verträglichkeit mit anderen Medikamenten

In der Entwicklung der Inhalationsanästhetika verlagerte sich das Schwergewicht der Studien mehr und mehr auf eine Reihe von Substanzen, die in immer größerem Maße diese Forderungen erfüllten: die halogenierten Kohlenwasserstoffe.

Im Jahre 1932 berichten BOOTH und BIXBY bereits über zwei Fluorverbindungen (33).

ROBBINS untersucht 1940 eine Anzahl fluoriierter Kohlenwasserstoffe und berichtet 1946 über Zusammenhänge zwischen der Einführung von verschiedenen Halogenatomen einerseits

und der anästhetischen Stärke, Nicht-Entflammbarkeit sowie Relaxierung andererseits (24).

Das erste fluoriierte Inhalationsanästhetikum, das sowohl im Tierversuch als auch klinisch erfolgreich angewandt wurde, war der von SHUKYS 1951 entwickelte und von KRANTZ, CARR und BELL 1953 eingeführte Trifluoräthylvinyläther (Fluomar, Fluroxene) (24). Erwies sich das Fluomar im Vergleich mit den bis dato bekannten Inhalationsanästhetika nur als wenig vorteilhaft (24), so war das von SUCKLING 1956 synthetisierte Halothan (Fluothane, 2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoräthan) ein relativ großer Fortschritt (73).

Im Jahre 1958 fanden van POZNAK und ARTUSIO Methoxyfluran (2,2-Dichlor-1,1-difluoräthylmethyläther), das zwei Jahre später von ihnen als Inhalationsanästhetikum empfohlen wurde (33).

Von den zahlreichen in der Folgezeit erprobten Substanzen erwies sich das von R. TERRELL entwickelte und 1963 von KRANTZ im Tierversuch getestete Ethrane* (2-Chloro-1,1,2-trifluorethyldifluormethyläther, Compound 347) aufgrund seiner hervorragenden Eigenschaften als weiterer wertvoller Neugewinn (24).

I.2. Eigenschaften des Ethrane

Die guten physikalischen und chemischen, im Vergleich mit vielen anderen angewandten Inhalationsanästhetika besseren klinischen Eigenschaften des Ethrane lassen für die Zukunft eine zunehmende Anwendung vermuten.

Ethane ist eine farblose, klare Flüssigkeit von spezifischem Geruch.

Das Molekulargewicht beträgt 184, das spezifische Gewicht 1,51. Der Siedepunkt der Substanz liegt bei 56,5° C, der

* Ethrane (Hersteller: Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim/Rhein)

Dampfdruck beträgt 180 mm Hg bei 20° C (44,23,12).

Die kennzeichnende chemische Stabilität gegenüber Licht, Luft, Feuchtigkeit und Metallen gestattet eine problemlose Aufbewahrung ohne Zusatz spezifischer Stabilisatoren. (44, 23, 12). Eine Zersetzung durch Atemkalk findet nicht statt, die unbegrenzte Verwendung im Kreissystem ist damit möglich (12).

Ethrane besitzt, abgesehen von wenigen Ausnahmen (23), eine gute chemische und physiologische Verträglichkeit mit den herkömmlichen in der Chirurgie verwendeten Medikamenten (46, 23).

Ethrane ähnelt von der chemischen Struktur her dem Methoxyfluran, weist aber dennoch weitgehend die Eigenschaften von Halothan auf (44,23). Im Vergleich mit anderen Narkotika, zum Beispiel dem Halothan, verläuft die Narkoseeinleitung äußerst gleichmäßig, ruhig und schnell (46, 23, 12). Das Exzitationsstadium wird schnell durchlaufen, ein Effekt, der auf der geringen Blutlöslichkeit des Ethrane einerseits und auf dem hohen Dampfdruck andererseits beruht (46,23). Dementsprechend kurz ist die Aufwachphase.

Nur selten kommt es bei den Patienten zu Nausea und Erbrechen (46).

Während der chirurgischen Anästhesie ist das Inspirationsvolumen zwar erniedrigt, die Atemfrequenz aber erhöht, so daß das respiratorische Minutenvolumen nahezu normal bleibt. Aufgrund der geringen alveolären Ventilation und der daraus folgenden leichten respiratorischen Acidose muß die Atmung unterstützt werden (46, 44).

Die Pulsfrequenz der Patienten bleibt fast unverändert; ventrikuläre Arrhythmien sind selten (44,46). Ein arterieller Blutdruckabfall wird während der Narkoseeinleitung sowie - vergleichbar dem Halothan - bei sehr hohen Konzentrationen festgestellt (44, 46, 23).

Die Stimulation der Speicheldrüsensekretion ist gering (23).

I.3. Veröffentlichungen über die Wirkung von Ethrane auf die Leber

Die klinische Einführung neuer Narkotika war und ist aufgrund der zentralen Stellung der Leber hinsichtlich Stoffwechsel- und Entgiftungsfunktion immer begleitet von der Frage nach einer eventuellen Lebertoxizität der neuen Substanzen (16, 49, 60, 11, 4, 77, 27, 32, 41).

Bei der Beurteilung der schädlichen Einflüsse auf die Leber sind natürlich eine Vielzahl von Faktoren zu berücksichtigen, wie etwa Tiefe und Dauer der Anästhesie, Ort und Art des chirurgischen Eingriffes, eventuell auftretende Mangedurchblutung, Transfusionen mit dem Risiko einer Hepatitis sowie der Ernährungszustand des Patienten (42, 25, 40).

Wie ARTUSIO 1965 feststellt, sind aus den Veröffentlichungen über die Wirkung der anästhetischen Wirkstoffe auf die Leber die unterschiedlichsten Urteile zu entnehmen, von der Verneinung eines schädlichen Einflusses bis hin zur festgestellten Hepatitis (4).

Ein spezifisch morphologisch faßbarer Leberschaden konnte seiner Ansicht nach bisher nur dem Chloroform zugeschrieben werden. Die erst relativ spät eingeführten und angewandten Methoden der umfassenden enzymatischen Bestimmungen offenbarten allerdings, daß viele Substanzen Veränderungen der Leberfunktion hervorrufen.

ARTUSIO kommt in seinen Untersuchungen zu dem Schluß, daß alle anästhetischen Agentien in gewisser Weise die physiologischen Vorgänge der Leber beeinträchtigen. Dies geschieht um so mehr, je länger bei fehlerhafter Narkoseführung eine möglicherweise mit Hypoxie und Hyperkapnie verbundene Anästhesie anhält und je tiefer sie ist.

Über vereinzelt auftretende Fälle von Schädigungen wird

seiner Meinung nach ebenso häufig im Zusammenhang mit einer Cyclopropannarkose wie mit einer Halothannarkose berichtet. Bei gewissen empfindlichen Patienten kann sich, besonders wenn sie wiederholt einer Anästhesie ausgesetzt sind, eine Hepatitis entwickeln, die man aber nicht von einer viralen Hepatitis unterscheiden kann. Der Mechanismus dieser Form der Hepatitis kann mit einer Lebergewebshypoxie, verbunden mit Störungen des Blutflusses zur Leber, in Zusammenhang stehen. Er ist spezifisch für das Anästhetikum und wird ausgelöst durch Hypotension, Hypothermie und lokale Gewebsverletzungen durch die chirurgische Manipulation. Nach Ansicht des Autors sollten die neueren halogenierten Kohlenwasserstoff-Anästhetika nur ein einziges Mal am Patienten während eines Krankenhausaufenthaltes benutzt werden; außerdem nur für Operationsfelder, die nicht im oberen rechten Quadranten des Bauches liegen, und nur für Patienten, die frei von Leberkrankheiten sind (4).

KEOWN und BINGHAM berichten 1969 über zwei Fälle von Sensibilisierung der Leber durch halogenierte Anästhetika und kommen wie ARTUSIO - zu dem Ergebnis, daß bei Patienten, die eine gewisse Sensibilisierung erfahren haben, wiederholte Anwendung der Substanzen vermieden werden sollte (41).

Andererseits können OEHMIG und HÜGIN auch nach multiplen Anwendungen von Halothan (51 fache, und mehr als 36 fache Anwendung beim gleichen Patienten) keine erfaßbaren Leberveränderungen beobachten (62).

Die Berichte, die sich mit der Frage der Leberschädlichkeit neuer Agentien auseinandersetzen, lassen nicht nur die Vielzahl der schon erwähnten beeinflussenden Faktoren erkennen, sondern zeigen auch noch einen weiteren wichtigen Punkt auf, der immer Berücksichtigung finden sollte: der Unterschied zwischen Tierversuch und Test am Menschen.

LITTLE und WETSTONE weisen in ihrer Veröffentlichung "Anesthesia and the Liver" ausdrücklich auf die Schwierigkeiten hin, die sich bei Vergleichen der Ergebnisse aus Tests an verschiedenen Tierspezies und der Interpretation der daraus gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der Anwendung der neuen Substanzen am Menschen ergeben. Das bedeutet, daß die in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse immer nur Anhaltspunkte geben können (49).

In einer der ersten Veröffentlichungen über die Anwendung von Ethrane bei Tieren kommen KRANTZ und Mitarbeiter 1964 zu folgenden Ergebnissen:

Die durchgeführten Leberbiopsien bei Hunden ergaben keine Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen. In parallel laufenden Untersuchungen an denselben Tieren wurden weder degenerative Zellveränderungen noch entzündliche Infiltrationen festgestellt (43).

Die gleichen Untersuchungen an narkotisierten Affen führten zu entsprechenden Ergebnissen.

Die von einem anderen Untersucher in der gleichen Versuchsreihe gefundenen chronisch entzündlichen Zellveränderungen werden auf die Dauer der Anwendung von Ethrane zurückgeführt (43, 17).

Die histopathologischen Untersuchungen von WOLLENWEBER an Mäusen zeigen ebenfalls keine Anzeichen von Vergiftungserscheinungen in der Leber. Einige wenige unspezifische Granulome werden auf parasitäre Infektionen zurückgeführt (78).

VIRTUE kommt 1966 nach einem kombinierten Test an Hunden und freiwilligen Patienten zu dem Ergebnis, daß selbst wiederholte stundenlange Anwendung von Ethrane an Hunden keine signifikanten Veränderungen der Serumenzym Spiegel hervorruft. Auch die anschließenden Enzymbestimmungen bei den freiwilligen Probanden ließen keine Verschiebungen der Enzym Spiegel über den Normbereich hinaus erkennen (75).

LINDE und Mitarbeiter beobachteten während ihrer klinischen Untersuchungen ebenfalls keine signifikanten Änderungen der Leberfunktion, stellen jedoch bei einzelnen Patienten einen vorübergehenden kurzen SGOT-Anstieg fest, der am Ende der Beobachtungszeit den Normalbereich nicht mehr übersteigt. Die gleichzeitig mitbestimmten Werte der alkalischen Phosphatase geben ebenfalls keinerlei Anhalt für krankhafte Veränderungen (46).

In späteren Arbeiten finden LEBOWITZ und Mitarbeiter bei der Auswertung ihrer Laborwerte lediglich eine geringe Erhöhung der Bromsulphophthalein-Retention (44).

DOBKIN wünscht in seinem Bericht über die klinische Entwicklung von Compound 347 (Ethrane) eine weiterverbreitete Anwendung des neuen Agens, das durch seine sehr guten Eigenschaften hervortritt. Der nur geringe Anstieg der Transaminasen kann seiner Meinung nach bedeuten, daß Ethrane nur wenig oder überhaupt keinen Einfluß auf die Leber- und Nierenfunktion hat. Erst die umfassendere Anwendung werde Aufschluß darüber geben, ob Überempfindlichkeitsreaktionen und toxische Auswirkungen vorkommen (23).

Der gleiche Autor veröffentlicht ein Jahr später einen Bericht über eine umfassende Untersuchung von 700 Fällen, bei denen Ethrane angewandt wurde (24). Bei 538 Patienten wurden die Transaminasen, SGPT und SGOT, bestimmt; 467 Werte lagen im Normalbereich. Bei 29 Patienten lagen die SGOT-Werte über 40 IE, bei 26 Patienten die SGPT-Werte über 35 IE. Von diesen 55 Patienten mit erhöhten Transaminase-Werten hatten 42 den erhöhten Enzymspiegel schon vor der Operation. Bei 12 Patienten konnte ein späterer Rückgang der Werte festgestellt werden. Leberfunktionsstörungen traten nicht auf. In der anschließenden Diskussion bezieht sich HELDRICH auf seine eigene Veröffentlichung und bezeichnet die wenigen Erhöhungen der SGOT und der alkalischen Phosphatase als

nicht alarmierend (24,38).

Er weist jedoch auf einen Fall mit wiederholter Ethrane-anwendung hin, wo ebenfalls abnorm hohe Werte festgestellt wurden. Es erscheint dem Autor möglich, daß die bei der Patientin vorgenommene Radiumimplantation die Funktionsproben beeinflußt hat. Er empfiehlt in der Diskussion wie ARTUSIO nach wiederholter Narkose mit Ethrane sorgfältige Transaminasenbestimmung sowie Leberfunktionsteste (24).

Auch L. FABIAN unterstreicht in seinem Bericht über die Untersuchungen nach Ethrane-Narkosen, daß nur wenige der von ihm untersuchten Patienten abnorme SGOT-Blutspiegeländerungen aufwiesen (31).

Leider geht daraus nicht hervor, ob diese Patienten wiederholt narkotisiert wurden oder ob eventuell mit der Krankheit zusammenhängende Gründe für die Erhöhung verantwortlich sind.

C. BOTTY verweist auf die guten Erfahrungen, die KRANTZ und FABIAN mit Ethrane gemacht haben und kommt auch selbst bei den von ihm untersuchten Patienten zu Ergebnissen, die alle innerhalb der Normbereiche liegen (12).

D. DRIPPS stellt nach Anwendung von Ethrane in 230 Fällen keine Anzeichen für eine Leberschädigung fest. Seinen Ergebnissen liegen jedoch keine Leberfunktionsproben zugrunde (26).

Zu einem ebenso positiven Ergebnis kommt B. CRAYTHORNE nach 100-facher Anwendung von Ethrane in der Narkose (21).

II. METHODIK

Wir führten im Anästhesie-Zentrum der Universitätskliniken der Philipps-Universität Marburg an der Lahn an einer Reihe von Patienten prae- und postoperative Untersuchungen durch, die uns eine Aussage über den Zustand der Leber vor und nach dem chirurgischen Eingriff erlauben und, daraus folgend, eine Beurteilung der Wirkung des Ethrane auf die Leber ermöglichen sollten.

Die unternommenen Studien dienen der Ergänzung der Erfahrungen und Veröffentlichungen bezüglich dieses Inhalations-Anästhetikums und seiner Anwendung.

Es ist selbstverständlich, daß die notwendigen Operationen nicht zum Zwecke der Forschung durchgeführt wurden. Die gewissenhafte und pflichtgemäße Versorgung des Patienten wurde durch die Untersuchungen nicht beeinträchtigt. Es mußten dementsprechend kleine Unterschiede in der Dosierung der kombinierten Narkotika sowie geringe Verschiebungen in Zahl und Zeit der durchgeführten Funktionsproben auftreten, die aber das Gesamtergebnis wohl kaum verändern dürften.

II. 1. Narkosetechnik

Sämtliche Operationen wurden in Kombinationsnarkose mit endotrachealer Intubation unter Verwendung eines halbgeschlossenen Kreissystems durchgeführt.

Die Prämedikation bestand aus Vomex A^(R), Medomin^(R), Valium^(R) oder Luminal^(R) in individueller Dosierung am Vorabend. 45 Minuten vor der Operation erhielten die Patienten Vomex A^(R) (100 mg), Atropin (0,01 mg/Kg Körpergewicht) und Dolantin^(R) (1 mg/Kg).

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch intravenöse Gabe von Trapanal^(R) oder Brevimytal^(R) in individueller Dosierung. Nach Erlöschen des Wimpernreflexes wurde die Narkose mit einem Gemisch von 8 l N₂O und 2 l O₂ sowie Ethrane in ansteigender Konzentration bis 2-3 Vol% fortgesetzt. Das Lachgas-Sauerstoff-Gemisch von 10 l/min wurde dann nach 2 min auf 4,2 l/min (2,8 l N₂O und 1,4 l O₂) reduziert.

Die Intubation wurde nach ca. 5 min vorgenommen. Die Patienten waren vorher mit Succinylcholin (1 mg/kg KG) relaxiert worden.

Die Beatmung erfolgte auf maschinellem Wege (Spiromat, Fa. Dräger, Lübeck). Die Ethrane-Konzentration wurde der erforderlichen Narkosetiefe angepaßt, wobei zur Aufrechterhaltung der Narkose eine mittlere Ethrane-Konzentration von 0,5-0,8 Vol% notwendig war. Etwa 3-5 min vor dem Operationsende wurde die Gabe von Ethrane eingestellt.

II. 2. Leberfunktionsprüfungen

Die Aussagen über den Zustand der Leber, dessen Beurteilung sowie die angestrebten Rückschlüsse bezüglich der Wirkung des Inhalations-Narkotikums auf das Organ stützen sich auf die folgenden fünf Leberfunktionsprüfungen, die jeweils einen Tag vor und am ersten, vierten und siebten Tag nach der Operation durchgeführt wurden:

1. Die Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)
2. Die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)
3. Die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
4. Die alkalische Phosphatase (AP)
5. Die Bromsulphophthalein-Retention (BSR)

Die Kombination dieser fünf Bestimmungen und besonders ihre vergleichende Auswertung gestattet uns einerseits, eventuell vorhandene Leberzell-Nekrosen in verschiedenstem Ausmaß zu erkennen, andererseits bestimmte Grade von Funktionsausfällen festzustellen.

Diese Möglichkeit der getrennten Erfassung und Beurteilung von Funktionsschäden einerseits und morphologisch fassbaren Parenchymschäden andererseits ist deshalb besonders wichtig, weil beide Zustände unabhängig voneinander und ohne Einfluß aufeinander vorkommen können (69).

Die Bromsulphophthalein-Probe dient uns zur Überprüfung der Leberfunktion.

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase soll uns einen eventuellen Verschlußikterus sowie das Ausmaß der Begleitcholestase im Rahmen der Gesamtparenchymschädigung anzeigen (36, 7).

Mit Hilfe der beiden Transaminasen SGOT und SGPT sowie der GLDH lassen sich auf einfache Weise eine Permeabilitätssteigerung der Zellmembran beziehungsweise unterschiedliche Ausmaße von Gewebnekrosen erfassen (68).

Die Bestimmung dieser Enzyme aus dem Serum - und darin liegt auch der große Wert für die medizinische Diagnostik - bietet sich deshalb an, weil sie wie die meisten Zellenzyme zu den Grundstoffwechsel-Ketten gehören, also in allen Zellen des Organismus vorhanden sind.

Von entscheidender Wichtigkeit ist dabei die Tatsache, daß die einzelnen Organe entsprechend ihrer verschiedenen Funktionen unterschiedlich gut mit diesen Enzymen ausgestattet sind. Es variiert also nicht nur die absolute Höhe der Enzymaktivitäten von Organ zu Organ, sondern vor allem auch das mengenmäßige Verhältnis der einzelnen Enzyme zueinander im selben Organ. Dementsprechend besitzt jedes Organ sein typisches Enzym-Muster, an dem es erkannt und von anderen Organen klar unterschieden werden kann (68). Die zusätzliche Bestimmung der alkalischen Phosphatase ergänzt sinnvoll die Beurteilung des für unsere Untersuchung im Mittelpunkt stehenden Enzym-Musters der Leber und ist eine wertvolle Hilfe für die Diagnostik postoperativer Leberschädigungen.

Laparoskopien und Leberpunktionen führten wir nicht durch, um die Patienten nicht unnötig zusätzlich zu belasten.

II. 2.a Die Transaminasen

Die Bestimmung der Aktivitäten von Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) im Serum wurde 1955 von WROBLEWSKI und LA DUE in die Laboratoriumsdiagnostik eingeführt (29) und gehört heute wegen ihrer Bedeutung für die Diagnostik und Therapiekontrolle (9) und der Einfachheit der Durchführung zu den Standarduntersuchungen.

Von Wichtigkeit und Vorteil dabei ist die empfindliche und spezifische Reaktion der Enzyme im Serum, die es uns ermöglicht, morphologische Veränderungen der Zellen schnell zu erkennen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß es sich hierbei immer um einen Augenblickswert handelt, der in einem dynamisch sich fortwährend ändernden System bestimmt wird. Die Halbwertszeiten der Enzyme sind relativ kurz (13).

Wir richteten uns bei unseren photometrischen Bestimmungen nach der Meßvorschrift der pharmazeutischen Fabrik Boehringer, Mannheim, und verwandten die von dieser Firma hergestellten UV-Monotests^(R). Die Methode ist klinisch eingeführt und darf als allgemein bekannt vorausgesetzt werden.

Als Normwerte sind Aktivitäten für die SGOT und SGPT bis zu 12 mU/ml Serum anzusehen. 1 Einheit (U) ist die Enzymmenge, die bei 25°C 1 μ Mol Substrat in 1 Minute umsetzt. Wir beziehen auf 1 ml Körperflüssigkeit. (6)

Die Dauer der Enzymbestimmungen über sieben Tage gestattet uns natürlich nur eine Aussage über eventuell auftretende akute Leberschädigungen. Man spricht im allgemeinen dann von einem ausgedehnten akuten Prozeß, wenn die SGPT auf das 20 - 50-fache ihres normalen Wertes im Serum ansteigt (63).

Die Transaminasen sind als sogenannte "Hauptketten-Enzyme" in verschiedenen Organen des Körpers vorhanden, also nicht typisch für eine bestimmte Zellart. Außerhalb der Leber finden sich ebenfalls hohe SGOT-Aktivitäten in Herz- und Skelettmuskulatur, niedrige dagegen in Gehirn, Niere und Pankreas (68).

Hohe SGPT-Aktivitäten lassen sich hingegen fast ausschließlich in der Leber feststellen. Ihre Werte liegen hier um mehr als das 10-fache höher als zum Beispiel in Skelett- und Herzmuskulatur (68).

Die Enzymausstattung der verschiedenen Organe unterscheidet sich somit, wie schon erwähnt, in den Relationen, in denen

die in einem bestimmten Organ gemessenen Mengen an "Hauptketten-Enzymen" zueinander stehen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß diese ermittelten Verhältnisse und der bestimmte Gehalt an sogenannten spezifischen Enzymen zusammengekommen das "Enzym-Muster" ergeben. Enzyme werden "spezifisch" oder "organspezifisch" genannt, wenn höhere Konzentrationen nur in einem Organ vorkommen, in den anderen nur Spuren, die Aktivitätsunterschiede also sehr groß sind (68).

Die Bedeutung der Transaminasenbestimmung für die Leberdiagnostik liegt also darin, daß die beiden Enzyme in diesem Organ in besonders großer Menge vorhanden sind. Dabei ist es für die differenzierte Diagnostik von außerordentlicher Wichtigkeit und von Vorteil, daß sich auch die verschiedenen Strukturen innerhalb der Zellen aufgrund ihrer mengen- und artenmäßigen Enzymausstattung unterscheiden, womit die Grenze des Auflösungsvermögens der Bestimmungsmethoden mit der Differenzierung verschiedener Organe und Zelltypen noch nicht erreicht ist.

Während die SGPT nur im cytoplasmatischen Zellraum anzutreffen ist, es sich also um ein uniloculäres Enzym handelt, liegen die Aktivitäten von SGOT, einem biloculärem Enzym, etwa gleichmäßig verteilt in Cytoplasma und Mitochondrien vor. Die Aktivitäten von SGOT und SGPT im Cytoplasma sind ebenfalls ungefähr gleich. (68, 6).

Die Physiologie der zelleigenen Enzyme ist im Gesetz zu den Sekretenzymen dadurch bestimmt, daß Entstehungs- und Wirkort identisch sind.

Infolge der hohen Enzymaktivitäten in den Zellen und der geringen im Blutplasma und des daraus resultierenden Konzentrationsgefälles zwischen intra- und extracellulärem Raum müssen die Wirkstoffe also daran gehindert werden, trotz des regen und vielfältigen Stoffaustausches durch die Zellmembran zu entweichen. Zur Aufrechterhaltung der Konzentrationsdifferenzen ist daher ein ständiger Energie-

aufwand notwendig.

Schon geringgradige Zellschäden vermögen diesen empfindlichen Mechanismus zu stören und haben zur Folge, daß Zell-Enzyme in den extracellulären Raum, in das Plasma, austreten. Aufgrund der ungefähr gleich hohen Aktivitäten der Transaminasen im Cytoplasma werden in diesem Falle beide Enzyme in etwa gleich großen Mengen im Serum nachweisbar sein.

Bei schweren Schädigungen wird SGOT zusätzlich aus den Mitochondrien freigesetzt und der SGOT-Spiegel im Serum liegt deutlich höher als der der SGPT.

Die Höhe des Enzymanstiegs bestimmt damit die Ausdehnung und den Schweregrad der Schädigung (68, 13). Eine Differenzierung in Zell-Teilschädigung und totale Nekrose ist also aufgrund der unterschiedlichen Enzymverteilung in der Zelle einfach zu treffen.

Abgesehen von der Auswirkung des Inhalationsnarkotikums, kann demzufolge die Operation allein schon das schädigende Moment darstellen (69).

Nach Aussage von verschiedenen Autoren sind allerdings die durch die Operation hervorgerufenen Enzymanstiege zeitlich beschränkt.

LAWRENCE und SCHULKINS berichten über eine Zunahme der Transaminasemenge bis maximal 470% innerhalb von 36 Stunden nach größeren Operationen. Als Herkunftsort der vermehrt anfallenden Substanzen sehen sie die zerstörte Muskelsubstanz an (1).

SCHOLLER und Mitarbeiter stellen fest, daß die durch ein Operationstrauma bzw. eine Muskelverletzung hervorgerufenen SGOT-Anstiege nach 12 - 14 Stunden abgeklungen sind. Weitere Anstiege über 3 bis 5 Tage sind nach ihrer Meinung Anzeichen für Störungen im Leberstoffwechsel (69).

STARK und CLAUDÉ gehen bei der Auswertung ihrer Untersuchungen über den Einfluß der Narkose auf die Transaminasen davon aus, daß Veränderungen nur dann durch die Narkose bedingt sein können, wenn sie innerhalb von 24 Stunden auftreten (71).

Ein dritter bedeutender Faktor, der als Ursache für eine Leberzellschädigung nicht außer Acht gelassen werden darf, ist eine mögliche Durchblutungsstörung, also ein hämodynamischer Faktor. Die Folge sind Sauerstoffmangelzustände, die in Abhängigkeit von ihrer Dauer und verschiedener anderer Faktoren zu Leberläppchennekrosen führen können (48).

Ein operativ bedingter Abfall der Leberdurchblutung dauert auch in der postoperativen Phase noch an (64). Er führt aufgrund des Sauerstoffmangels zu einer Störung der hepatischen Stoffwechselfunktionen und damit einer Vermehrung der Stoffwechselmetabolite im Blut.

PICHLMAYER und Mitarbeiter kommen nach Untersuchungen der Leberdurchblutung in der Narkose und in der Operation zu dem Schluß, daß während des operativen Eingriffs ein von Herzminutenvolumen und Blutdruck unabhängiger Abfall der Leberdurchblutung auftritt. Dabei ändert sich der Grad der Minderdurchblutung mit den verschiedenen angewandten Narkosearten (64).

Bezüglich der Anwendung und Auswertung des Testes sind den physiologischerweise auftretenden Tagesschwankungen der Transaminaseaktivitäten keine Bedeutung beizumessen.

Entsprechende Untersuchungen haben gezeigt, daß die Aktivitäten der Transaminasen im Serum von gesunden Personen trotz Tagesrhythmus und Nahrungsaufnahme recht konstant sind und nur durch körperliche Belastung beeinflusst werden. Gleiches gilt für Patienten mit Lebererkrankungen (52).

II. 2. b Die Glutamat-Dehydrogenase

Die GLDH-Aktivitäten im Serum wurden, wie alle anderen, photometrisch mit Hilfe der Test-Kombination und nach Angaben der pharmazeutischen Firma "Boehringer, Mannheim" bestimmt (8).

Aus zwei Gründen ist die Bestimmung der GLDH-Aktivitäten im Serum für die Leberdiagnostik wertvoll:

Erstens ist der GLDH-Gehalt der Leber im Vergleich zu anderen Organen außerordentlich hoch; deswegen kann man die GLDH als leberspezifisch bezeichnen.

Zweitens ist die - absolut gesehen - kleine Menge GLDH ausschließlich in den Mitochondrien der Leberzellen lokalisiert (unilokuläres Enzym), so daß es nur bei Leberzellnekrosen zu einem Anstieg der GLDH-Aktivitäten im Serum kommt. Das Ausmaß des GLDH-Anstieges im Serum ist folglich, verglichen mit dem der cytoplasmatischen SGPT und der teilweise mitochondrialen SGOT, auch bei erheblichen Leberschäden nur gering.

Trotz der hohen Leberspezifität der GLDH ergeben erst die gemeinsamen Bestimmungen von GLDH-, SGOT- und SGPT-Aktivitäten zwei wertvolle Hinweise: einmal hinsichtlich der Abschätzung der Nekroserate, zum anderen bezüglich der Differentialdiagnostik des Ikterus.

Bei den entzündlichen Lebererkrankungen ist der Anteil der Nekrosen an der allgemeinen Zellschädigung um so größer, je höher die GLDH-Aktivität im Vergleich mit den Transaminaseaktivitäten, also je kleiner der Quotient

$$\frac{\text{SGOT} + \text{SGPT}}{\text{GLDH}} \quad \text{ist} \quad (6, 8, 68).$$

II. 2. c Die alkalische Phosphatase

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Blutserum erfolgte mit Hilfe der von der "Firma Boehringer, Mannheim" gelieferten Test-Kombination (7).

Der obere Normwert beträgt für Erwachsene 48 mU/ml (7).

Die alkalische Phosphatase wird vorwiegend im Knochenmark gebildet, und zwar in den Osteoblasten, für deren Tätigkeit sie ein Maß ist. Die Ausscheidung erfolgt über die Gallenwege. Bei jeder verstärkten Osteoblastentätigkeit, wie etwa beim Skelettwachstum im Kindes- und Jugendalter, werden daher erhöhte Enzymaktivitäten im Serum nachgewiesen, die nach der Pubertät wieder zur Norm zurückkehren.

Bei Erkrankungen, die mit einem verstärkten Knochensubstanzumbau einhergehen, wird ebenfalls ein Anstieg des Enzyms festgestellt.

Weit wichtiger ist für unsere Bestimmungen die Tatsache, daß ein Teil der alkalischen Phosphatase ebenfalls in der Leber gebildet wird, und zwar nach Ansicht HEGGLINS in den von Kupfferschen Sternzellen, nach Meinung BRÜHLS in den Leberzellen. Der Ausscheidungsvorgang läuft über die Gallenkapillaren ab. Die AP zählt also zu den Exkretionsenzymen (57, 13, 36).

Bezüglich der Leberfunktionsprüfung erstreckt sich daher der Aussagebereich der alkalischen Phosphatase-Bestimmung auf die Exkretionsleistung der Leberzellen (55), die von vornherein offenbar sehr gering ist, dennz.B. bei der Hepatitis acuta - auch schweren Grades - funktioniert die Ausscheidung in die Gallenflüssigkeit hinein noch ohne nennenswerte Einbuße (13).

Damit sind die Voraussetzungen gegeben, die Bestimmungen der alkalischen Phosphatase zur Differentialdiagnose zwischen Parenchymikterus und Verschlüßikterus heranzuziehen (1, 13).

Sehr hohe Werte weisen auf einen mechanischen Ikterus durch Stein, Tumor oder cholangitischen Prozeß hin, sofern andere Krankheiten, die mit Serumphosphataseerhöhung einhergehen, ausgeschlossen werden können (Hyperparathyreodismus, Knochen-Paget, Knochenmetastasen, Osteomalazie) (1, 36).

Geringgradige Erhöhungen werden bei Leberparenchymschäden beobachtet.

Bei allen Formen der Cholestase kann folglich eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase auftreten. Durch gleichzeitige Bestimmung der Transaminasen läßt sich das Ausmaß der Cholestase im Rahmen der Gesamtparenchymschädigung abschätzen (36).

II. 2. d Die Bromsulphophthalein-Retention

Die Prüfung der Leberfunktion mit Bromthalein ist ein einfaches chromodiagnostisches Untersuchungsverfahren, das von ROSENTHAL und WHITE im Jahre 1925 mitgeteilt wurde (54).

Das Prinzip beruht auf der Bestimmung der zeitabhängigen Bromsulphophthalein-Retention im Serum nach intravenöser Zufuhr. Da die Substanz praktisch ausschließlich von der Leber über die Gallenwege ausgeschieden wird, ist damit die Bromsulphophthalein-Retention bzw. der Konzentrationsabfall des Farbstoffes im Blutserum ein Maß für die exkretorische und die Entgiftungsfunktion der Leber (54, 55, 57).

Diese Funktion und damit auch der Farbstofftransport sind in erster Linie von der Leberdurchblutung abhängig, was BRADLEY 1945 dazu veranlaßte, diese erstmals auf der Basis der sogenannten hepatischen Clearance von Blutserum zu bestimmen (25).

Ungenügende Durchblutung, etwa als Folge von Herzinsuffizienz, Schock, Blutverlust oder portocavalen Anastomosen geht mit einer erhöhten Farbstoffretention einher (25, 36).

Der zweite ebenso wichtige Faktorenkomplex, der für eine normale Bromsulphophthalein-Ausscheidung verantwortlich ist, setzt sich zusammen aus fünf gleichwertigen zellabhängigen Komponenten:

1. Die Fähigkeit der Parenchymzelle zur Bromsulfo-phthalein-Aufnahme
2. Die Masse der funktionstüchtigen Zellen
3. Die Speicherkapazität für Bromsulfo-phthalein
4. Die enzymatische Konjugation des Bromsulfo-phthaleins an Glutathion, die eigentliche Entgiftung
5. Die Exkretion der Bromsulfo-phthalein-Konjugate und des freien Bromsulfo-phthaleins in die Gallenwege (57, 55).

Diese aktiven Leistungen der Leberzelle können natürlich nur dann mit Hilfe der Bromsulfo-phthalein-Probe vollständig beurteilt werden, wenn der letzte Schritt zur Eliminierung des Farbstoffes, der Abfluß in den Gallenwegen, ungestört abläuft.

Die Vielfältigkeit der Vorgänge bedingen, daß der Bromsulfo-phthalein-Test nur in etwa 80% der durchgeführten Proben eine Übereinstimmung mit dem histologischen Leberbefund zeigt. Trotzdem hat er sich als Methode zur Erfassung einer Leberfunktionsstörung - besonders beim nichtikterischen Patienten - gut bewährt (63, 76, 25, 55).

Die Bromsulfo-phthalein-Retention bestimmten wir nach der Meßvorschrift der Firma Haury, München photometrisch. Die Farbstoffretention liegt bei ungestörter Leberfunktion im Normbereich unter 0,3 mg/ 100 ml Serum (35).

Bei der Beurteilung der Meßwerte sollte allerdings das komplizierte Meßverfahren und die geringe Breite des Normbereiches nicht unberücksichtigt bleiben.

II. 3. Patientengut

Es wurden aus dem Operationsgut unserer Klinik 15 Patienten ausgewählt, die sich einer intraperitonealen Operation unterziehen mußten.

Dabei wurden 9 Cholecystektomien
 2 Magenoperationen
 2 Operationen am Duodenum
 1 Leistenhernien- und
 1 Nabelhernienoperation durchgeführt.

Die Patientengruppe bestand aus 12 Frauen und 3 Männern.
Das Alter aller Patienten lag zwischen 18 und 62 Jahren;
das Körpergewicht betrug zwischen 51,8 und 97,5 Kg.

Die Alters- und Gewichtsverteilung geht aus den folgenden graphischen Darstellungen hervor (Abb. 1).

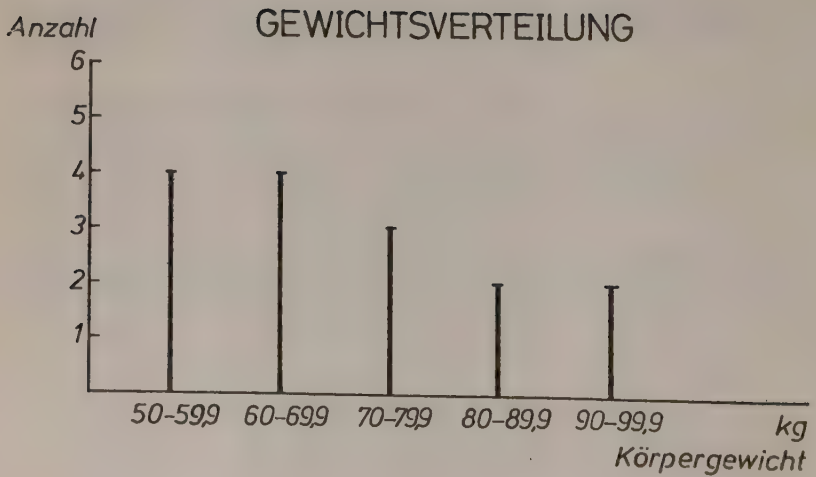
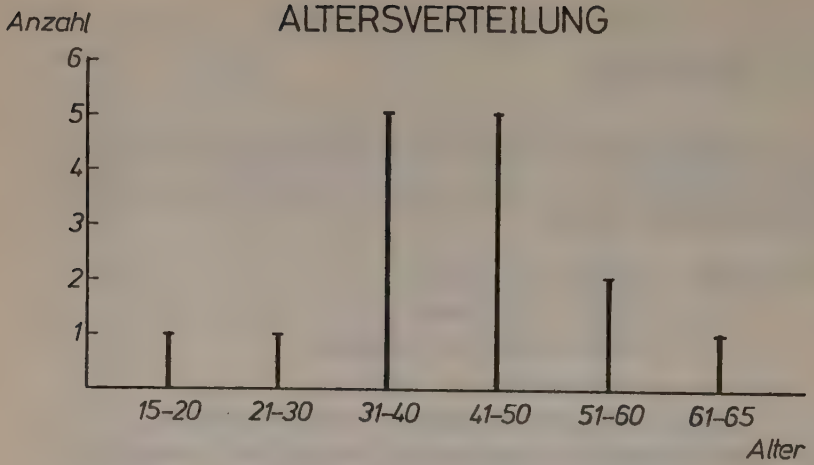


Abb.1

II. 4. Untersuchungsplan

Die Funktionsprüfungen bzw. Enzymbestimmungen (insgesamt fünf Untersuchungen) wurden, um die Änderung der Enzymspiegel und die Beeinträchtigungen der Funktionen im Verlauf beurteilen zu können, für jeden Patienten viermal vorgenommen: am 1. präoperativen Tag sowie am 1., 4. und 8. postoperativen Tag. Die Blutentnahmen und die sich anschließenden Messungen sollten dabei jeweils an demselben Tag und unter denselben Laborbedingungen vorgenommen werden. Dabei verwendeten wir für die vier Enzymbestimmungen jeweils die gleiche Blutprobe.

Ähnliche Untersuchungen wurden an Patienten mit extraperitonealen Operationen durchgeführt, die ebenfalls Ethrane-narkose erhielten (PETRI).

Im Anschluß an die Auswertung dieser vorliegenden Ergebnisse soll erstens ein Vergleich der Resultate der intra- und extraperitonealen Operationsgruppen unter Ethrane-Narkose und zweitens ein Vergleich der Ergebnisse von Ethrane- und Halothan-Narkosen bei intraperitonealen Operationen stehen.

III. ERGEBNISSE

III. 1. Übersicht der Meßwerte

Die folgende Tabelle enthält die Meßwerte aller von uns untersuchten Patienten.

Die Patienten sind nach Fall-, bzw. Krankenblattnummer geordnet (Tab.1).

Die Spalten 3 und 4 geben Gewicht und Alter an.

In der 5. - 7. Spalte werden Operationszeit (OP-Z), Inhalationszeit (In-Z) und Narkosedauer (Na-D) angegeben; die beiden letzten Zeitangaben können verständlicherweise nur "Ungefähr-Werte" sein.

Die danebenstehenden Meßwerte sind in der zeitlichen Folge ihrer Bestimmung von oben nach unten wiedergegeben.

Tab.: 1 Ergebnisse der Ethrane-Gruppe nach intraperitonealen Operationen

F.-Nr.	Kb.-Nr.	kg	A	Op-Z	In-Z	Na-D	SGOT mU/ml	SGPT mU/ml	GLDH mU/ml	AP mU/ml	BSR mg/100ml
1	14/1266	61	43	335	345	350	14,2 28,6 28,6 11,0	11 28,6 14,2 14,2	0,4 3,4 2,9 0,5	35,4 41,8 84,4 68,6	0,29 1,7 2,3 -
2	14/1666	61,8	45	55	65	70	11,0 34,0 19,0 12,0	6,0 17,0 15,0 11,0	0,5 8,6 3,5 0,6	39 34,4 44,0 43,0	1,78 1,96 1,65 0,37
3	14/2018	71	58	190	200	210	11,0 23,0 18,2 17,0	7,2 17,6 11,6 12,2	0,1 0,2 0,1 0,2	28,8 20,8 34,4 69,0	0,03 0,9 - 4,2
4	14/2693	57,5	48	105	115	120	8,9 17,0 9,8 13,6	6,6 14,2 6,6 8,0	0,1 0,4 0,4 0,3	14,6 15,2 14,0 23,0	0,29 1,05 0,82 0,92
5	14/2439	80	25	210	215	220	22,2 372 17 11	12,2 250 76,6 31,2	0,3 29,6 20,3 5,4	37,0 39,0 40,6 43,4	0,24 2,34 2,33 0,93
6	14/2809	95,5	40	100	110	115	13,6 19,6 28,0 12,2	13,6 22,2 28,0 9,2	0,6 6,8 0,9 0,4	37,0 21,8 29,6 20,2	0,79 0,83 0,71 0,45
7	13/826	57,5	51	80	90	100	4,6 25,6 39,2 14,0	6,0 16,2 30,0 29,0	0,3 3,2 16,2 3,6	29,2 24,8 57,6 43,2	0,3 3,3 - 1,43
8	14/3498	80	35	65	80	85	6,0 28,0 42,0 55,0	6,0 30,0 51,0 64,0	0,3 7,7 21,4 31,4	27,6 29,6 39,6 112,0	2,99 3,4 3,82 4,1

F.-Nr.	Kb.-Nr.	kg	A	Op-Z	In-Z	Na-D	SGOT mU/ml	SGPT mU/ml	GLDH mU/ml	AP mU/ml	H mg
10	14/4751	53,5	43	40	50	60	5,0 11,0 6,0 10,0	6,0 9,0 4,0 7,0	0,9 0,2 0,2 0,4	10,2 15,8 17,0 16,6	
12	13/1490	61	31	60	50	75	10,0 12,0 13,0 6,0	6,0 10,0 10,0 7,0	1,1 1,5 1,7 0,7	17,8 25,6 26,7 21,0	
16	13/1864	72	34	50	60	70	8,0 23,0 16,0 8,0	7,0 16,0 8,0 7,0	0,2 0,6 0,1 0,1	52,0 26,0 24,9 24,4	
17	13/1908	60,5	18	115	125	135	7,0 14,0 37,0 21,0	7,0 12,0 26,0 20,0	0,5 1,9 14,9 11,3	21,0 31,0 53,0 126,0	
19	13/2163	52	35	45	55	65	7,0 32,0 7,0 11,0	7,0 28,0 11,0 12,0	0,7 1,7 1,0 0,4	16,0 19,0 22,4 24,4	
22	14/10433	97,5	62	65	80	85	7,0 12,0 15,0 20,0	4,0 9,0 12,0 17,0	0,3 0,1 3,9 0,6	27,0 25,0 46,0 41,0	
26	14/14074	77	42	100	110	115	13,0 29,0 15,6 14,6	11,0 19,0 13,0 12,0	0,5 2,0 5,9 2,1	28,4 21,4 29,0 30,0	

III. 2. Graphische Darstellung der Bestimmungen

In den Abbildungen 2-6 sind die Meßwerte der einzelnen Funktionsproben aller von uns untersuchten Patienten dargestellt.

Die Ordinate gibt die Maßeinheit der jeweiligen Bestimmung an. Auf der Abszisse ist die Zeit aufgetragen, in der die Messungen erfolgten.

Die Normalbereiche sind durch Parallelen zur Abszisse gekennzeichnet. Jeder einzelne eingezeichnete Punkt entspricht dem Meßwert eines Patienten an einem bestimmten Tag. Die Mittelwerte an den verschiedenen Tagen sind durch parallel zur Abszisse gezogene unterbrochene Linien kenntlich gemacht. Untereinander verbunden ergeben sie die Mittelwertskurve für den jeweiligen Test. Die nach oben und unten begrenzten Senkrechten geben die Standardabweichungen an.

Bei der Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichungen wurden in den Abbildungen 2-4 die Werte der Patienten Kb-Nr. 14/2439 (Symbol ④) und Kb-Nr. 14/3498 (Symbol ④) an bestimmten Tagen nicht berücksichtigt. Dies geschah deshalb, weil die hohen Abweichungen das Bild des Kollektivs zu sehr beeinflußt hätten. Eine genauere Erläuterung erfolgt am Ende der Auswertung. Es sei jedoch vorweggenommen, daß sich in den Krankengeschichten der beiden Patienten keinerlei Anhaltspunkte für später aufgetretene Beschwerden oder Leberschädigungen finden.

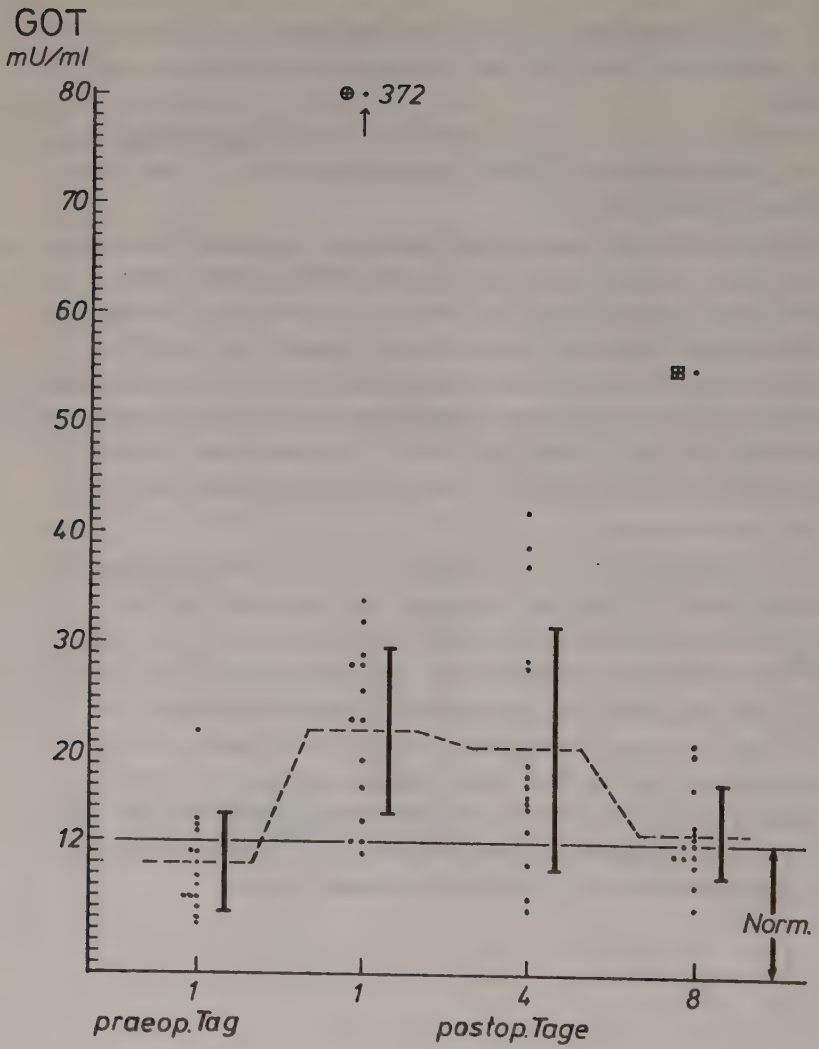


Abb.2

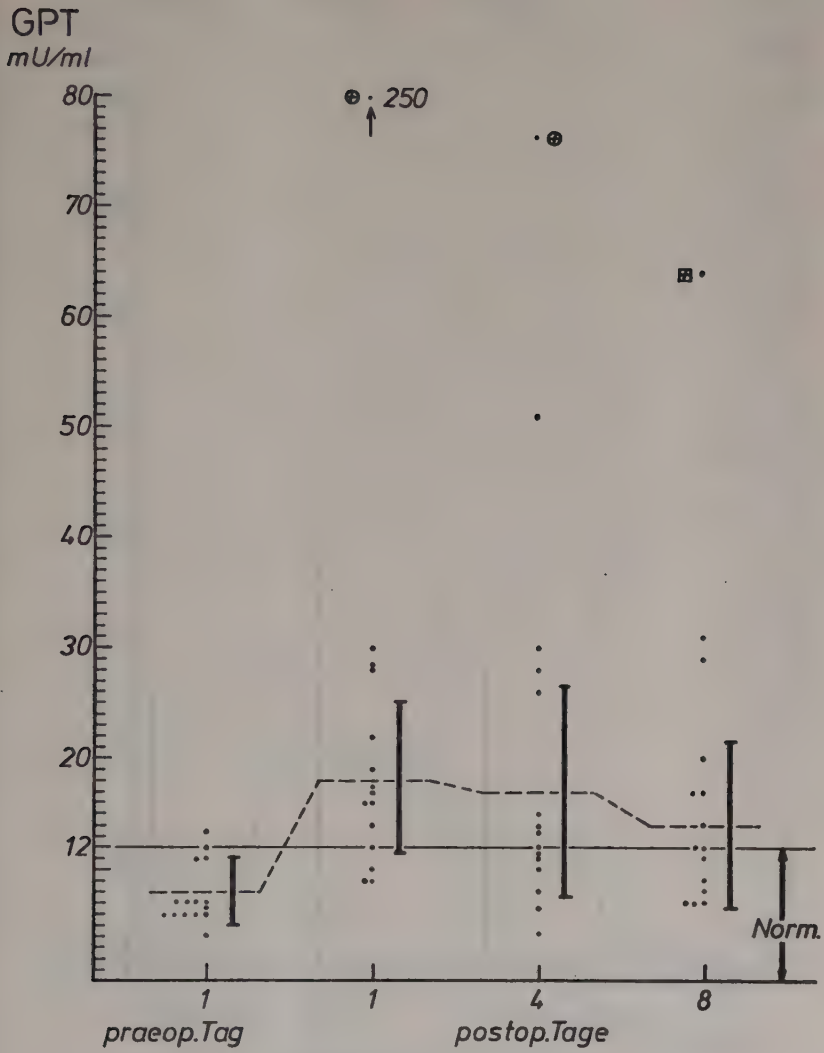


Abb.3

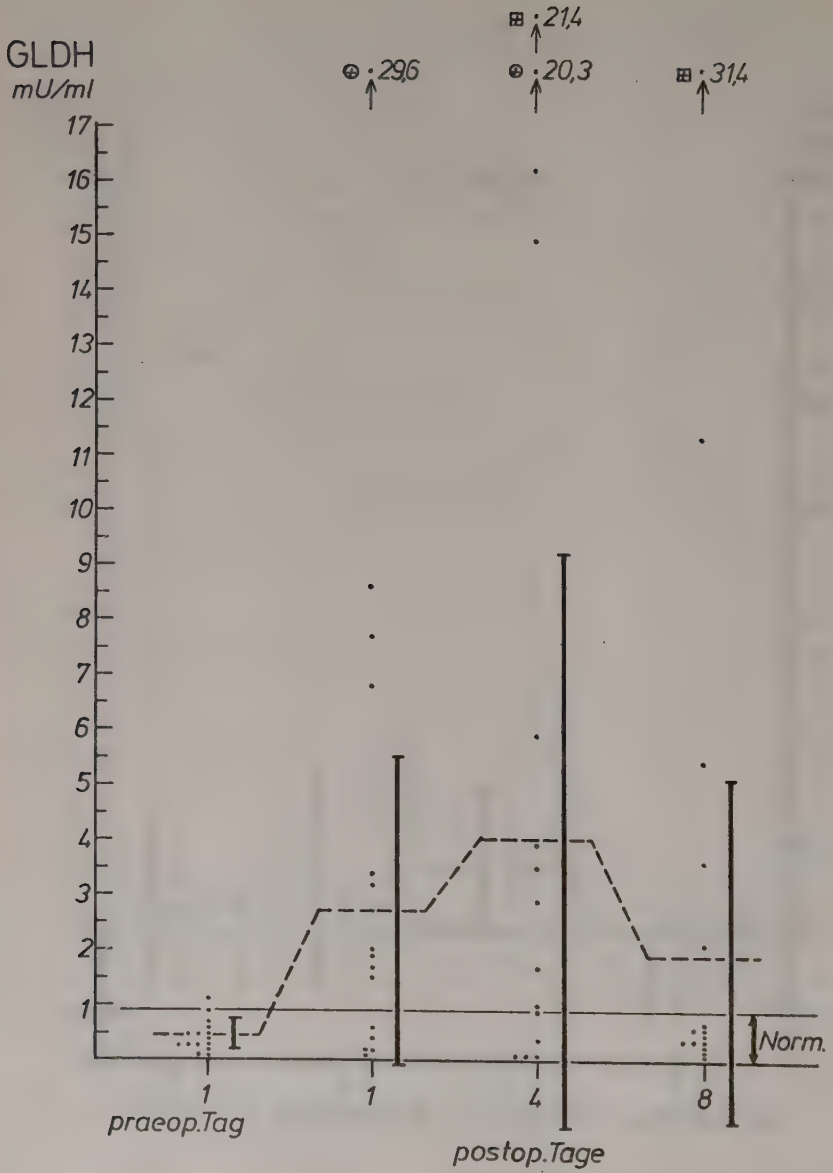


Abb.4

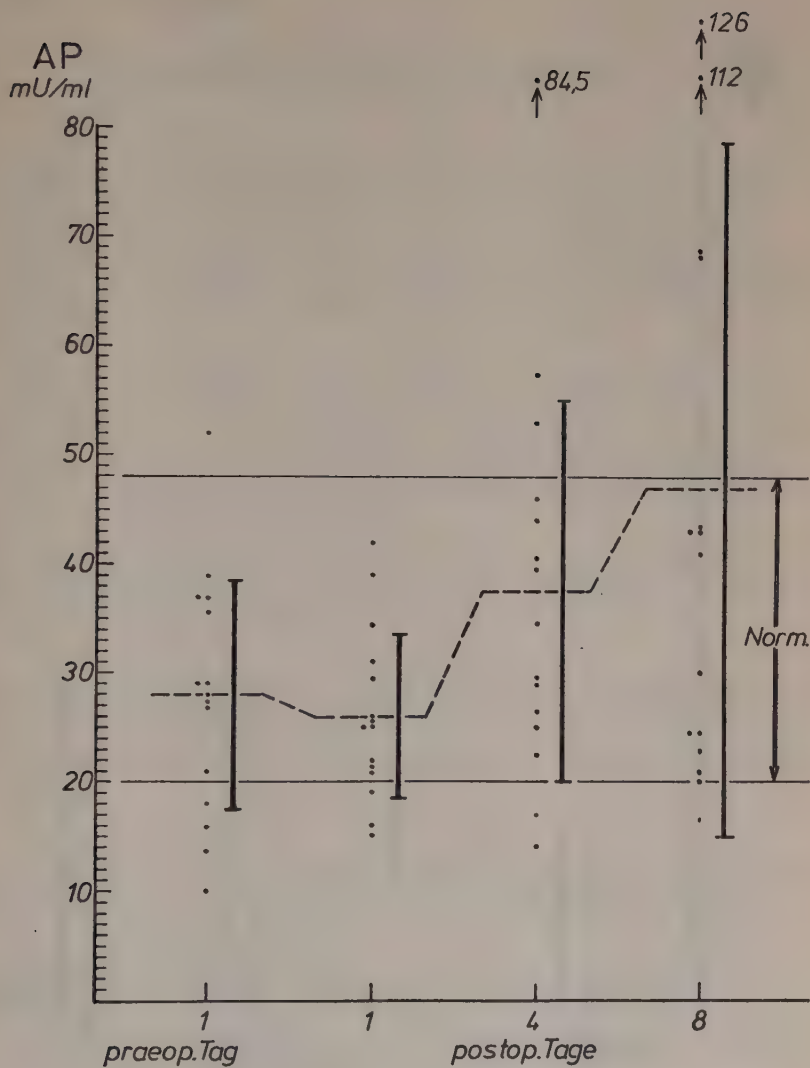


Abb.5

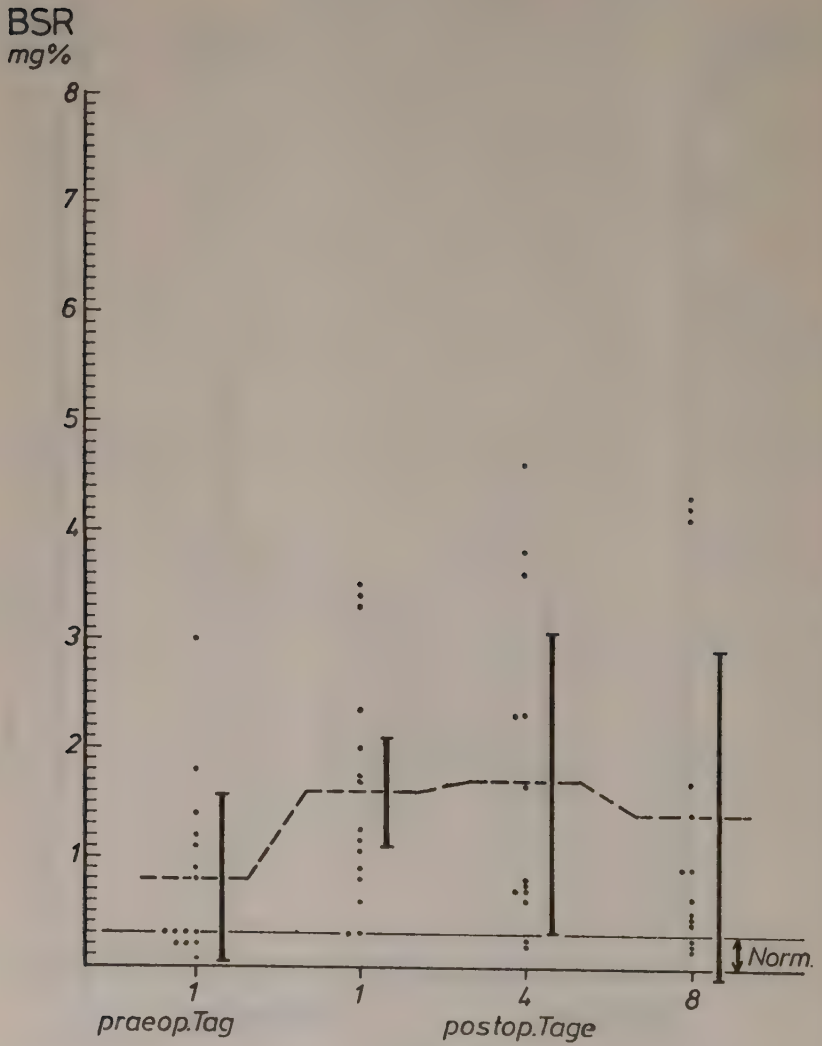


Abb.6

III. 3. Auswertung

a. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Bei der Betrachtung der Kurve (Abb.2) sowie der dazugehörigen Werte (Tab.1) fällt auf, daß am 1. postoperativen Tag die Enzymspiegel aller Patienten ansteigen, im Durchschnitt um das Doppelte der oberen Grenze des Normalbereichs (12 mU/ml). Nur drei Patienten zeigen noch Werte innerhalb der Norm.

Zum 4. postoperativen Tag hin fällt die Mittelwertskurve nur gering ab. Die Enzymspiegel weisen eine breite Streuung auf. Drei Werte liegen innerhalb des Normalbereichs, wobei sich nur bei einem Patienten der Normalwert vom vorhergehenden Bestimmungstag wiederholt.

Am achten Tag nach der Narkose nähert sich die Kurve wieder der oberen Grenze des Normalbereichs. Die Hälfte der Werte liegt unterhalb dieser Grenze.

Der Mittelwert beträgt vor der Operation 9,9 mU/ml, steigt am 1. postoperativen Tag auf 22,05 mU/ml und fällt dann auf 20,76 mU/ml am 4. und 12,95 mU/ml am 8. Tag nach der Operation.

Betrachtet man die Werte im Einzelnen, so ergibt sich nach allgemeinem anfänglichen Enzymspiegelanstieg vom 1. praee zum 1. postoperativen Tag eine Einteilung in vier Gruppen:

1. Bei 6 Patienten (Fall 1 - 3, 5, 16, 26) sinken die Werte bis zum 8. postoperativen Tag wieder ab;
2. Vier Patienten (Fall 6, 7, 12, 17) zeigen einen Anstieg bis zum 4. postoperativen Tag;
3. Zwei Patienten (Fall, 8, 22) weisen einen Anstieg bis zum 8. postoperativen Tag auf;

4. Bei drei Patienten (Fall 4, 12, 19) zeigt sich ein Abfall der Werte zum 4. und erneuter Anstieg zum 8. Tag nach der Operation.

Ein erneuter Anstieg der Enzymwerte wurde schon in früheren, ähnlichen Arbeiten mit Halothan und Methoxyfluran gefunden (34,50), wobei der Versuch einer Erklärung dieses Phänomens negativ blieb: bei allen Patienten, die dieses Phänomen zeigten, konnte sich keine Gemeinsamkeit finden lassen, sowohl was die Diagnose, Operationsdauer, Körpergewicht oder Alter anbelangte als auch die Verabreichung spezieller oder außergewöhnlicher Medikamente. Möglicherweise verbirgt sich hinter diesem Phänomen eine bisher noch nicht erkannte Systematik, die Anlaß zu weiteren speziellen Untersuchungen und Überlegungen geben sollte.

Die oben angegebenen gleichen vier Gruppen ergeben sich auch bei der SGPT-Messung und - wenn auch nicht vollständig - bei der GLDH-Messung.

Nur für zwei Patienten (Fall 8 und 12) ist eine dieser festgestellten Tendenzen in allen fünf Bestimmungen gleich:

Im Fall 12 steigen die Werte bis zum 4. postoperativen Tag und fallen dann ab, liegen jedoch stets innerhalb des Normalbereichs.

Im Fall 8 steigen die anfänglichen normalen Werte (ausgenommen die Bromsulphophthalein-Retention) bis zum Ende der Messungen permanent an. Der Patient wird zum Schluß der Auswertung gesondert diskutiert.

III. b. Die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Der Verlauf der Mittelwertskurve (Abb. 3) entspricht durchweg dem der SGOT (Abb. 2), wenn auch die Enzymwerte am 1. und 4. postoperativen Tag weit niedriger liegen.

Am 1. postoperativen Tag befinden sich 4 Werte im Normalbereich. Es handelt sich um dieselben Patienten, die am entsprechenden Tag auch normale SGOT-Werte aufwiesen.

Am 4. und 8. postoperativen Tag liegen 7 bzw. 8 Werte im Normalbereich.

Die Mittelwerte sind 7,77 mU/ml, 17,77 mU/ml, 17,17 mU/ml und 14,05 mU/ml.

Bei der Betrachtung der absoluten Meßwerte ergibt sich wiederum die Aufteilung in dieselben vier Gruppen, die aus den gleichen Patienten bestehen und die gleiche Tendenz wie bei der SGOT-Bestimmung bezüglich ihrer Werte zeigen (Tab.1) und (s.S. 33).

III. c. Die Glutamat-Dehydrogenase

Die Werte fast aller Patienten liegen am Tag vor der Operation im Normalbereich, steigen am 1. postoperativen Tag im Mittelwert bis zum Dreifachen der oberen Normalgrenze (0,9mU/ml), am 4. Tag sogar über das Vierfache hinaus an und gehen am letzten Bestimmungstag wieder zurück auf das Doppelte des oberen Normalwertes (Abb.4).

Die Mittelwertskurve nimmt am 4. Tag einen Verlauf, der den Transaminase-Werten nicht mehr entspricht (Abb. 2, 3, 4).

Zwei Werte blieben unberücksichtigt (Fall 5, Symbol ⊕ und Fall 8, Symbol ⊞). Diese Patienten werden gesondert diskutiert.

Den Ausschlag für die Höhe des Mittelwertes gaben zwei weitere sehr hohe Werte von 14,9 mU/ml und 16,2 mU/ml. Sie traten bei den entsprechenden Patienten in den übrigen Bestimmungen auch nur an diesem Tag auf, allerdings nicht in dieser Höhe. Ließe man alle vier hohen Werte unberücksichtigt, dann verlief die Kurve in gleicher Höhe wie am letzten Bestimmungstag.

Die Mittelwerte betragen 0,45 mU/ml, 2,73 mU/ml, 3,97 mU/ml und 1,90 mU/ml (Tab. 1).

Beim Vergleich der Meßwerte der einzelnen Patienten ergeben sich allerdings nicht mehr jene vier gleichen Patientengruppen, die bei den Transaminase-Werten hinsichtlich Anstieg und Abfall gleiche Tendenz zeigen.

Nur 10 Patienten behalten ihre Tendenz bei.

III. d. Die alkalische Phosphatase

Die Kurve (Abb. 5) verläuft innerhalb des Normalbereichs. Die Mittelwerte der alkalischen Phosphatase zeigen in ihrer Tendenz einen Abfall zum 1. postoperativen Tag sowie einen späteren Anstieg zum 4. und nochmals zum 8. Tag.

Am 1. Tag nach der Narkose finden wir keinen Wert über der oberen Normgrenze, am 4. Tag drei und am 8. Tag vier Werte.

Dabei handelt es sich am 4. postoperativen Tag um die Fälle 1, 7 und 17, von denen nur der erste mit 84,4 mU/ml eine auffallende Erhöhung zeigt, die beiden anderen mit 57,6 mU/ml und 53 mU/ml jedoch nur geringfügig über dem Normalbereich liegen.

Am 8. Tag sinkt der Enzymspiegel im Fall 1 auf 68,6 mU/ml. Hinzu kommt der Wert von 69 mU/ml im Fall 3. Der Patient 7

liegt mit seinem Wert wieder innerhalb des Normalbereiches. Im Fall 17 erfolgt allerdings ein extremer Anstieg auf 126 mU/ml. Den vierten anormalen Meßwert finden wir mit 112 mU/ml im Fall 8.

Bis auf die Fälle 8 und 12 zeigen alle anderen Patienten Tendenzen, die den vorher bei ihnen gefundenen nicht mehr entsprechen.

Die Mittelwerte betragen: 28,06 mU/ml, 26,08 mU/ml, 37,54 mU/ml und 47,05 mU/ml.

III. e. Die Bromsulphophthalein-Retention

Die Mittelwertskurve (Abb.6) zeigt einen ungewöhnlich hoch über der Norm liegenden Verlauf.

Schon die präoperative Messung ergibt einen Mittelwert, der annähernd beim Dreifachen der oberen Normgrenze liegt. Nur die Hälfte der Werte liegt bei oder unterhalb 0,3 mg%.

Am 1. postoperativen Tag steigt die Kurve bis über das Dreifache der oberen Normgrenze; nur zwei Werte liegen noch im Normalbereich.

Am 4. Tag steigt der Mittelwert geringfügig weiter und fällt am letzten Messungstag wieder unter den Wert vom 1. postoperativen Tag ab.

An den beiden letzten Tagen befinden sich jeweils nur zwei Werte derselben Patienten unter 0,3 mg%, die übrigen Werte liegen weit gestreut darüber.

Die Mittelwerte betragen: 0,79 mg%, 1,65 mg%, 1,72 mg% und 1,42 mg%.

Bei der Betrachtung der einzelnen Retentionswerte fällt auf, daß bei sieben Patienten nach anfänglichem Anstieg ein permanenter Abfall der Retention über den 4. zum 8. Bestimmungstag hin stattfindet. In drei Fällen sinken die Werte erst nach dem 4. Tag, bei weiteren drei Patienten steigen sie bis zum letzten Bestimmungstag. Nur ein Patient weist nach einem Absinken des Wertes zum 4. Tag eine erneute Erhöhung auf.

Obwohl nur vier Patienten am Schluß der Bestimmungen unter ihrem Ausgangswert liegen, sollte man doch nicht außer Acht lassen, daß in 11 von 15 Fällen eine rückläufige Tendenz festzustellen ist.

Es muß noch ergänzt werden, daß, wie aus der Meßwert-Tabelle (Tab.1) hervorgeht, die BSP-Probe dreimal mit Rücksicht auf das Allgemeinbefinden des Patienten nicht durchgeführt wurde.

Wie schon erwähnt, blieben bei der Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen in den Abbildungen 2 - 6 die Meßwerte der Patienten Kb-Nr. 14/2439 (Symbol⊕) und Kb-Nr. 14/3498 (Symbol⊕) an bestimmten Tagen unberücksichtigt, weil die hohen Abweichungen ihrer Enzymspiegel die Mittelwertskurve des Kollektivs an diesen Messungstagen zu sehr verschoben hätte.

Der Patient Kb-Nr. 14/2439 [⊕], (Tab.1), Alter 25 Jahre, Gewicht 80 kg, litt an einem Ulcus duodeni. Bei ihm wurde eine Selektive Vagotomie vorgenommen.

Die Operationszeit betrug 210 min., die Inhalationszeit 215 min. und die Narkosedauer 220 min..

Die Prämedikation entsprach der aller anderen Patienten.

Bei der SGOT-Messung fanden wir am 1. postoperativen Tag einen Wert von 372 mU/ml. Die SGPT betrug am gleichen Tag 250 mU/ml, die GLDH 29,9 mU/ml. Während sich die SGOT-Werte

mit 17 mU/ml und 11 mU/ml an den anschließenden Tagen wieder normalisierten, zeigten die SGPT und die GLDH- Werte zwar rückläufige Tendenz, blieben aber mit 31,2 mU/ml und 5,4 mU/ml am Schluß noch über der Norm.

Die AP-Werte stiegen von 37,0 mU/ml auf 43,4 mU/ml.

Die BSR-Werte betrugen 0,24 mg% vor und 2,34 mg%, 2,33 mg% sowie 0,93 mg% nach der Operation.

Möglicherweise sind die Länge des chirurgischen Eingriffs sowie der aus der Anamnese zu entnehmende hohe Alkoholkonsum des Patienten die Ursache für die extremen Werte am 1. postoperativen Tag.

Die Patientin Kb-Nr. 14/3498, Symbol $\boxed{+}$, (Tab.1), Alter 35 Jahre, Gewicht 80 kg, unterzog sich einer Cholecystektomie.

Im Gegensatz zum obigen Fall litt sie bei einer Größe von 1,63 m an Übergewicht.

Auch hier lag die gleiche Prämedikation vor wie bei allen Patienten. Die Operationszeit betrug 65 min. . Entsprechend kurz waren die Inhalations- und Narkosezeit mit 80 min. und 85 min.

Fanden wir hier nicht jene extrem hohen Werte wie im obigen Fall, so war die vom ersten bis zum letzten Tag über die Norm ansteigende Tendenz der Ergebnisse das besonders Auffallende. Am 8. postoperativen Tag betrugen die Werte: SGOT 55 mU/ml, SGPT 64 mU/ml, GLDH 31,4 mU/ml, AP 112 mU/ml und BSR 4,1 mg%.

Anamnestisch konnten außer dem festgestellten Übergewicht keine Hinweise für die überhöhten Werte gefunden werden. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß bei einer anderen Patientin Kb-Nr. 14/10433, die ähnlich hohes Übergewicht hatte, ebenfalls konstant aus der Norm ansteigende Transaminase-Werte gefunden wurden.

Abschließend soll jedoch darauf hingewiesen werden, daß in keinem dieser gesondert zu diskutierenden Fälle klinische Anzeichen eines akuten entzündlichen Geschehens, eines Ikterus bzw. einer schädlichen Funktionsstörung postoperativ festgestellt werden konnten.

IV. VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON INTRA- UND EXTRA- PERITONEALEN OPERATIONEN

Wie schon erwähnt, führte ein anderer Autor ähnliche Untersuchungen an Patienten durch, die sich extraperitonealen Operationen unterziehen mußten (PETRI).

Er arbeitete dabei nach denselben Vorschriften und unter den gleichen Laborbedingungen. Die von ihm gefundenen Mittelwertskurven wurden in diese Arbeit übernommen.

Der folgende Vergleich soll das unterschiedliche Verhalten der Enzym Spiegel nach intra- und extraperitonealen Operationen verdeutlichen.

Die sich anschließenden Abbildungen 7 - 11 zeigen für jede der fünf Funktionsprüfungen den Verlauf der beiden entsprechenden Mittelwertskurven.

Im Überblick fällt auf, daß die bei den extraperitonealen Operationen ermittelten Werte im Durchschnitt unter den entsprechenden von uns gefundenen Werten liegen.

Die Mittelwerte der Transaminasen und der GLDH (Abb. 7 - 9) bei den extraperitonealen Operationen weisen wie die von uns gefundenen Werte eine gleiche Tendenz auf. Diese Tendenz ist allerdings vom ersten bis zum letzten Bestimmungstag hin ansteigend.

Die Mittelwertskurven der alkalischen Phosphatase haben den gleichen Verlauf (Abb. 10).

Die Bromsulphophthalein-Retentionen unterscheiden sich am 4. postoperativen Tag (Abb. 11)

Im Einzelnen betrachtet ergibt sich für die SGOT (Abb. 7), daß der Mittelwert bei den intraperitonealen Operationen

am präoperativen Tag unterhalb des Vergleichswertes liegt. Beide befinden sich innerhalb des Normalbereiches. An den anderen Meßtagen verlaufen beide Kurven darüber, die der intraperitonealen Operationen allerdings weit höher. Am 8. postoperativen Tag kreuzen sich die Kurven erneut. Die Werte der intraperitonealen Operationen liegen nun wieder nahe der oberen Normgrenze und unter den extraperitonealen Vergleichswerten.

Die Mittelwerte der SGPT (Abb. 8) sind für beide Operationsbereiche niedriger als die der SGOT. Vor der Narkose befinden sich beide Kurven im Normbereich.

Danach steigt der Mittelwert bei den intraperitonealen Operationen zum 1. postoperativen Tag stark an und nähert sich aber bis zum 8. Tag mit 14,1 mU/ml wieder dem Normbereich. Die Vergleichswerte bleiben zunächst auf gleicher Höhe innerhalb der Norm, befinden sich zum Schluß jedoch darüber (13,2 mU/ml).

Beim Vergleich der GLDH-Ergebnisse (Abb. 9) finden sich, abgesehen vom präoperativen Tag, die größten Unterschiede hinsichtlich der absoluten Höhe der Mittelwerte.

Die Enzymspiegel der intraperitonealen Operationsgruppe finden wir am 1. und 4. postoperativen Tag extrem hoch (2,73 mU/ml und 3,97 mU/ml). Den Ausschlag gaben am 4. Tag jene zwei schon beschrieben sehr hohen Werte, die bei den entsprechenden Patienten in dieser Höhe nur an diesem Tag und bei dieser Funktionsprobe auftraten. Am Schluß der Messungen zeigt sich die abfallende Tendenz der Mittelwerte, die jedoch immer noch das Doppelte der Norm betragen (1,9 mU/ml).

Im Unterschied dazu finden wir bei den Werten der anderen Op-Gruppe wiederum aufsteigende Tendenz. Sie bleiben bis zum 4. Tag im Normalbereich und liegen am letzten Tag nur geringfügig über der Normgrenze (1,02 mU/ml).

Die Kurven der alkalischen Phosphatase (Abb. 10) zeigen den gleichen Verlauf. Beide liegen im Normalbereich, beide steigen vom 1. postoperativen Tag zum Schluß hin an. Abgesehen vom Tag vor der Operation sind die intraperitonealen Werte deutlich höher als die Vergleichswerte.

Die Bromsulphophthalein-Retention liegt bei beiden Operationsgruppen weit über dem Normalbereich. Übereinstimmend steigen die Werte am Tag nach dem chirurgischen Eingriff sehr hoch an (Abb. 11).

Nach der intraperitonealen Operation bis 1,7 mg/100 ml, nach den extraperitonealen Operationen bis 1,5 mg/100ml.

Bei der ersten Gruppe nimmt die Retention am darauffolgenden Tag noch um 0,1 mg/100 ml zu und fällt am 8. postoperativen Tag auf 1,4 mg/100 ml ab.

Die Vergleichswerte der zweiten Gruppe fallen am 4. Tag auf 0,9 mg/100 ml und zeigen bis zum Ende der Messungen keine Veränderungen mehr.

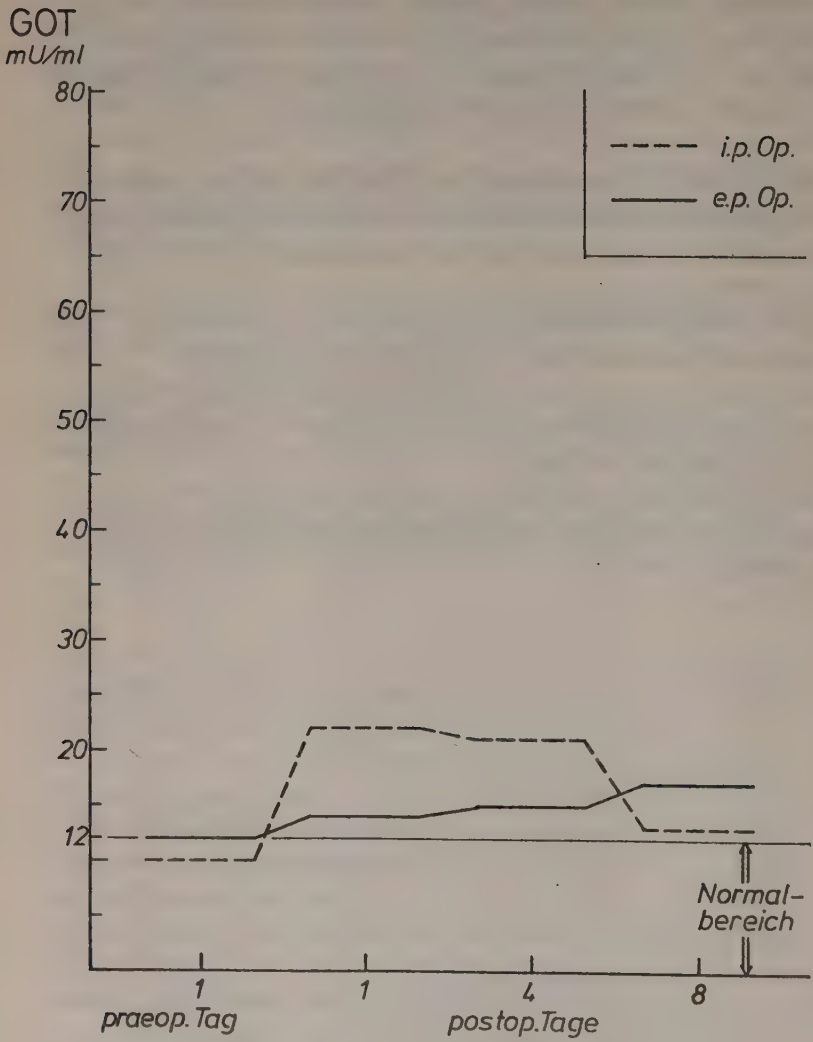


Abb.7

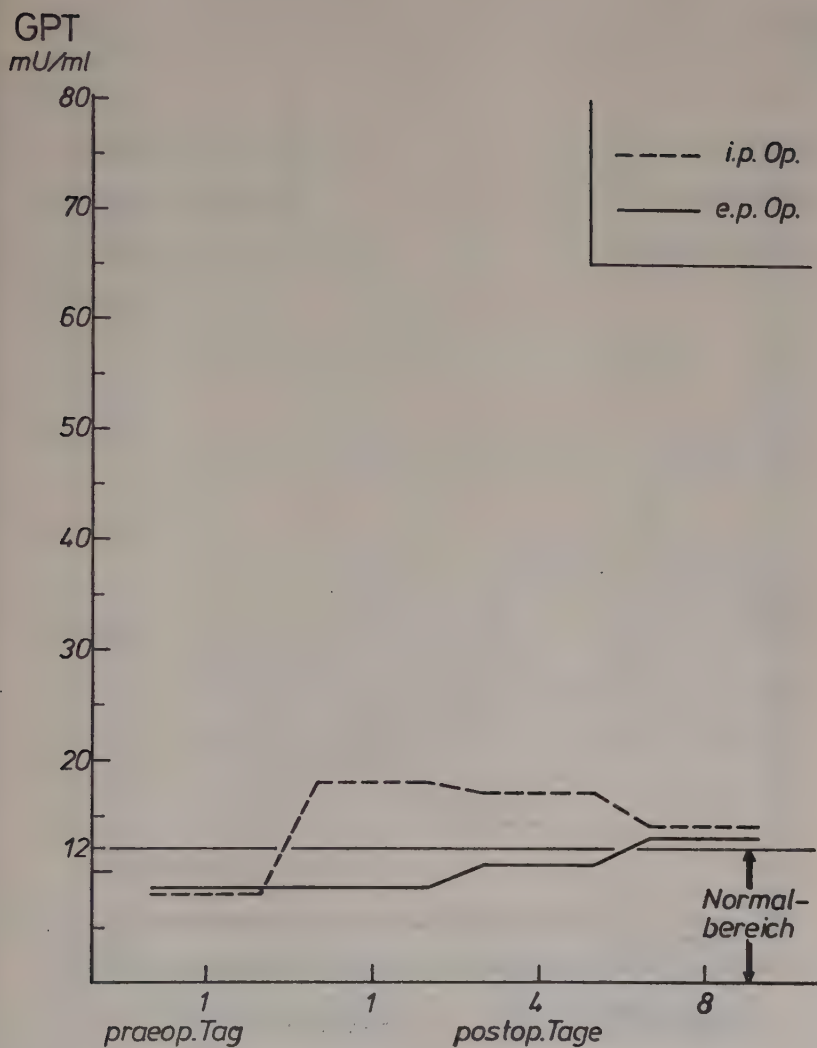


Abb. 8

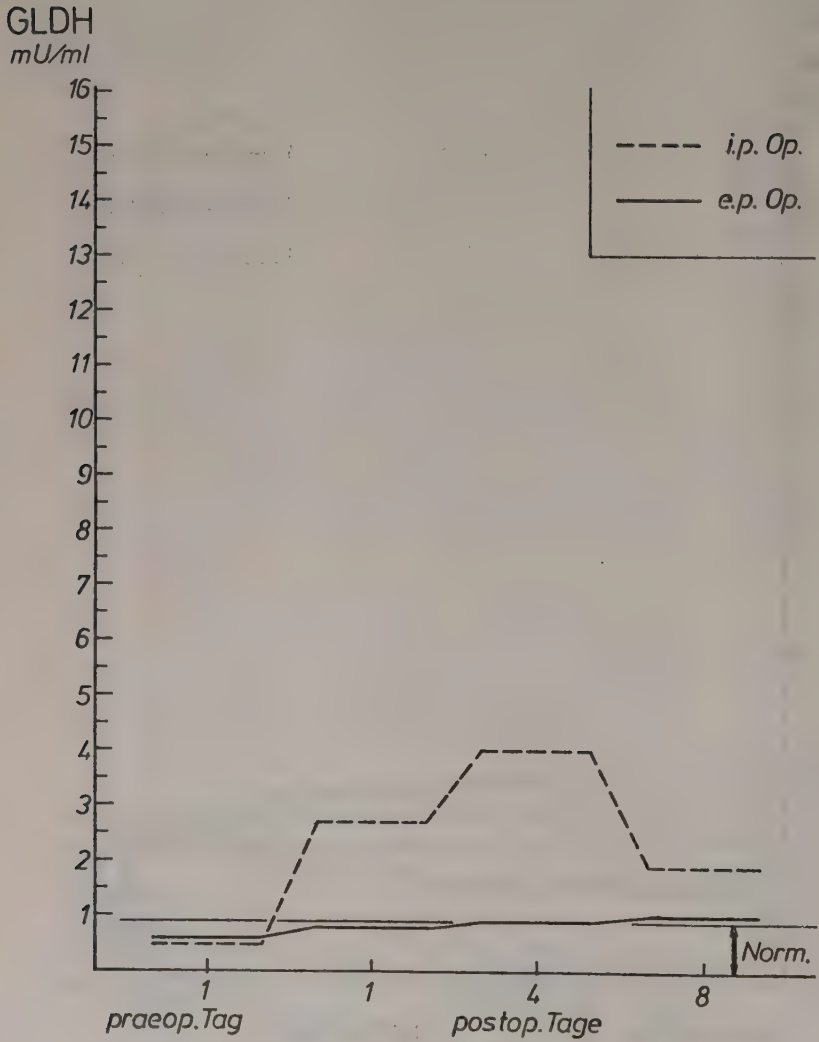


Abb.9

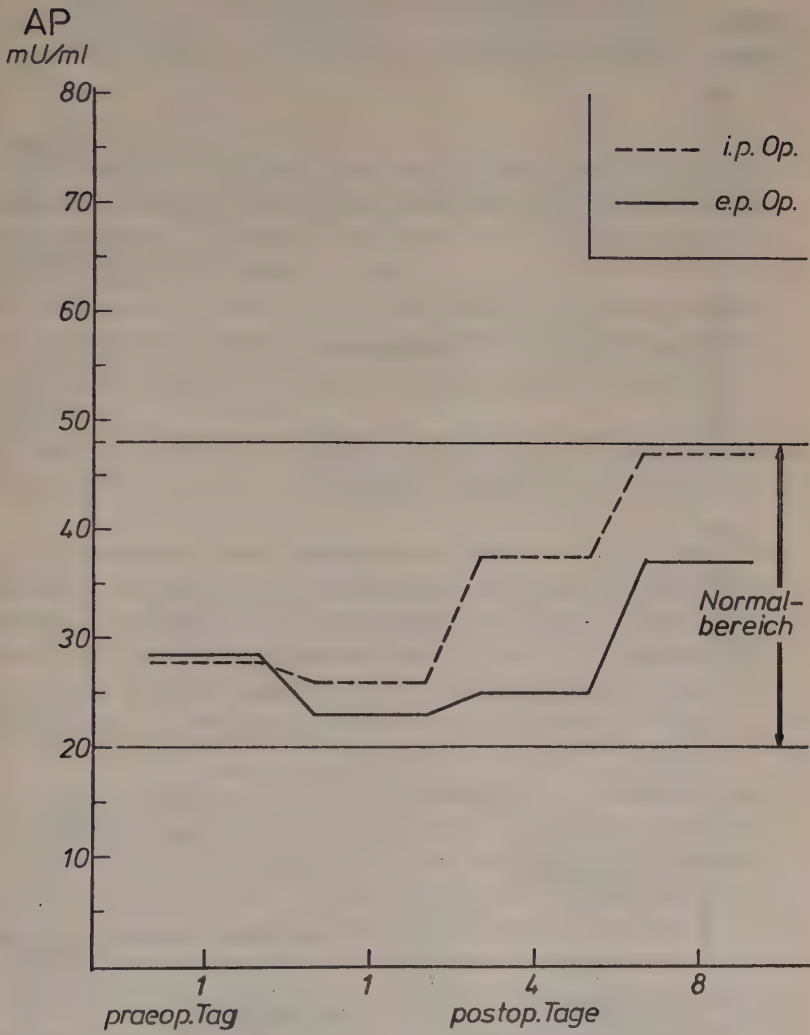


Abb.10

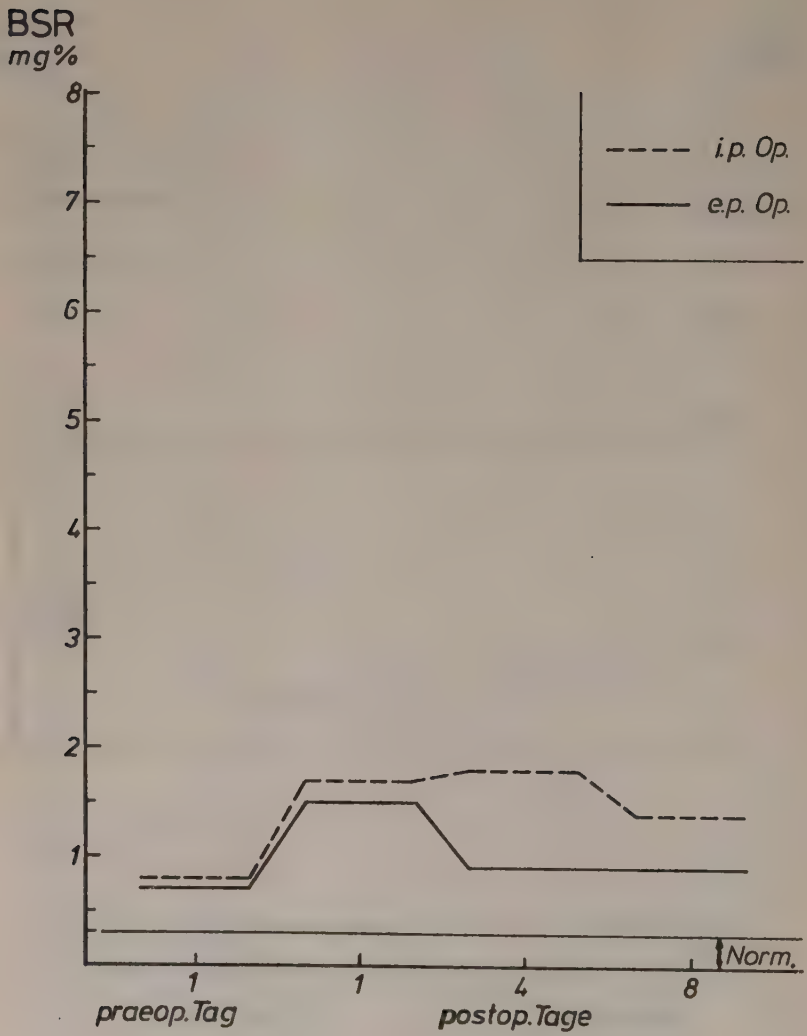


Abb.11

V. VERGLEICH DER ERGEBNISSE DER INTRAPERITONEALEN OPERATIONEN IN ETHRANE- UND HALOTHAN-NARKOSEN

Die Vergleichskurven, die den folgenden Betrachtungen zu Grunde liegen, wurden aus einer Arbeit übernommen, die ein Doktorand am Anästhesie-Zentrum der Universitätskliniken Marburg 1970 ablegte (34).

Der Untersucher führte dieselben Funktionsprüfungen nach denselben Vorschriften (ausgenommen die BSR-Bestimmung) und unter dengleichen Laborbedingungen nach Halothan-Narkose durch.

In den folgenden Abbildungen 12 - 16 sind die entsprechenden Mittelwertskurven für jede Funktionsprüfung dargestellt.

Die Enzymspiegel der Transaminasen (Abb. 12, 13) sowie der Glutamat-Oxalacetat-Dehydrogenase (Abb. 14) liegen nach Halothan-Narkose an den postoperativen Tagen im Durchschnitt unter den von uns gefundenen Werten nach Ethrane-Narkose, vor allem an den letzten beiden Bestimmungstagen. Die Ausgangswerte am präoperativen Tag sind allerdings höher.

Bei der SGOT-Messung (Abb. 12) finden wir am Tag nach der Operation dieselben Werte (22 mU/ml) bei beiden Narkosearten. Am 4. und 8. Tag liegen jedoch die Halothan-Werte schon wieder im Normalbereich, gegenüber 20,76 mU/ml und 12,95 mU/ml nach Ethrane.

Bezüglich der SGPT-Messung (Abb. 13) läßt sich Entsprechendes feststellen. Die Werte sind allgemein niedriger bei beiden Kurven. Am 1. postoperativen Tag befinden sich die Ethrane-Werte um 1 mU/ml über den Vergleichswerten. Am 4. und 8. Tag finden wir Ethrane-Werte von 17,17 mU/ml und 14,05 mU/ml.

Die Halothan-Werte liegen im Normalbereich.

Die Vergleichswerte zur GLDH-Messung (Abb. 14) liegen nach Halothan-Narkosen nur am 1. und 4. postoperativen Tag verhältnismäßig gering über dem Normalbereich (1,5 mU/ml und 1,7 mU/ml). Am 1. und letzten Bestimmungstag weisen die Patienten nach Halothan-Narkose normale GLDH-Werte auf. Die Ethrane-Werte weisen mit 2,73 mU/ml am 1., 3,97 mU/ml am 4. und 1,90 mU/ml am 8. postoperativen Tag deutliche Unterschiede auf.

Die Ergebnisse unterschieden sich in ihrer Tendenz grundsätzlich bei der alkalischen Phosphatase (Abb. 15). Alle Werte befinden sich innerhalb des Normalbereiches. Die Enzym Spiegel steigen nach Halothan-Narkosen am 1. und 4. Tag an, fallen jedoch zum Ende der Bestimmung hin wieder ab. Nach Ethrane-Narkosen steigen die Werte vom 1. bis zum 8. postoperativen Tag an.

Die Bromsulphophthalein-Retention (Abb. 16) wurde nach unterschiedlichen Methoden bestimmt.

Die Bestimmungen nach Halothan-Narkosen wurden nach der Vorschrift der Firma Merck, Darmstadt vorgenommen. Es wurde der 45-Minuten-Wert bestimmt. Dabei liegt die obere Normgrenze bei 5% Retention nach 45 Minuten.

Um die gefundenen Ergebnisse mit unseren vergleichen zu können, setzten wir die verschiedenen oberen Normgrenzen von 5% des 45-Minuten-Wertes und 0,3 mg/100ml des 60-Minuten-Wertes (Vorschrift der Firma Haury, München) gleich 100% und zeichneten die Mittelwertskurven in ein Koordinatensystem, das uns angibt, um wieviel Prozent die einzelnen Mittelwerte über der oberen Normgrenze (gleich 100%) liegen.

Alle Mittelwerte liegen über dem Normbereich. Die Kurven zeigen am 4. postoperativen Tag eine unterschiedliche Tendenz. Die Werte steigen nach Ethrane-Narkose vom 1. zum 4. Tag an,

fallen aber nach Halothan-Narkose vom 1. postoperativen Tag an ab.

Die Werte betragen nach Ethrane-Narkose 260%, 530%, 560% und 360%; nach Halothan-Narkose 110%, 310%, 190% und 150% der Normgrenze.

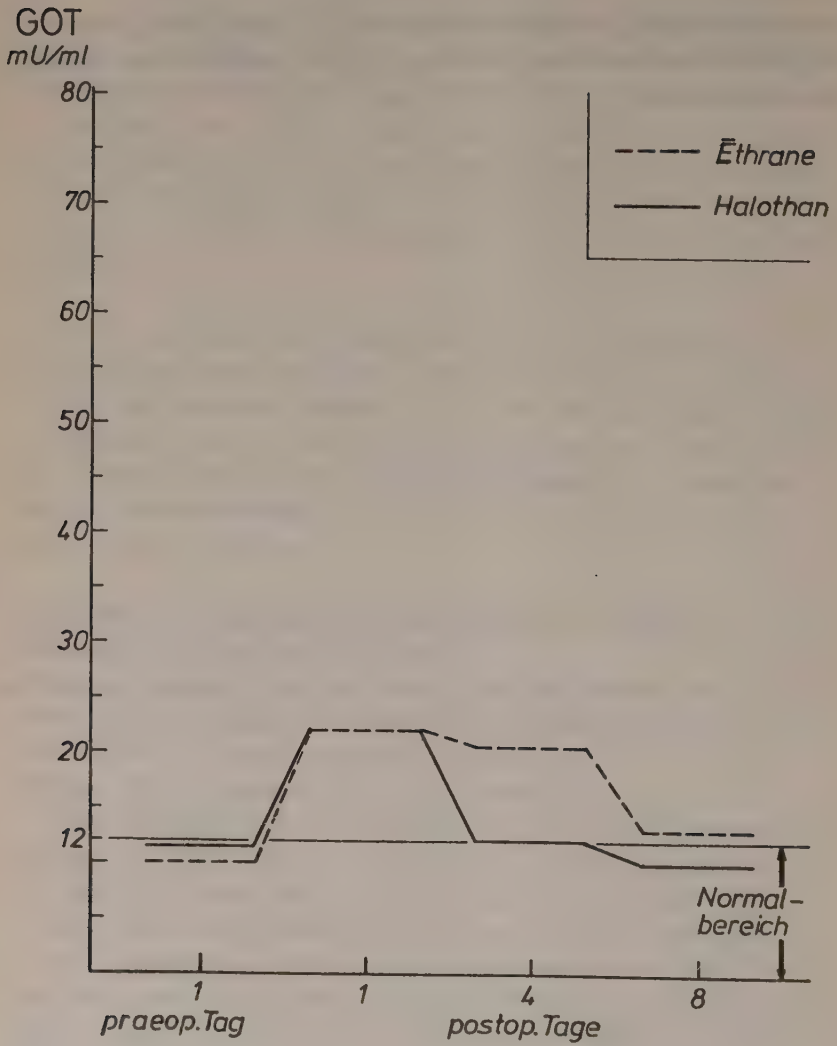


Abb.12

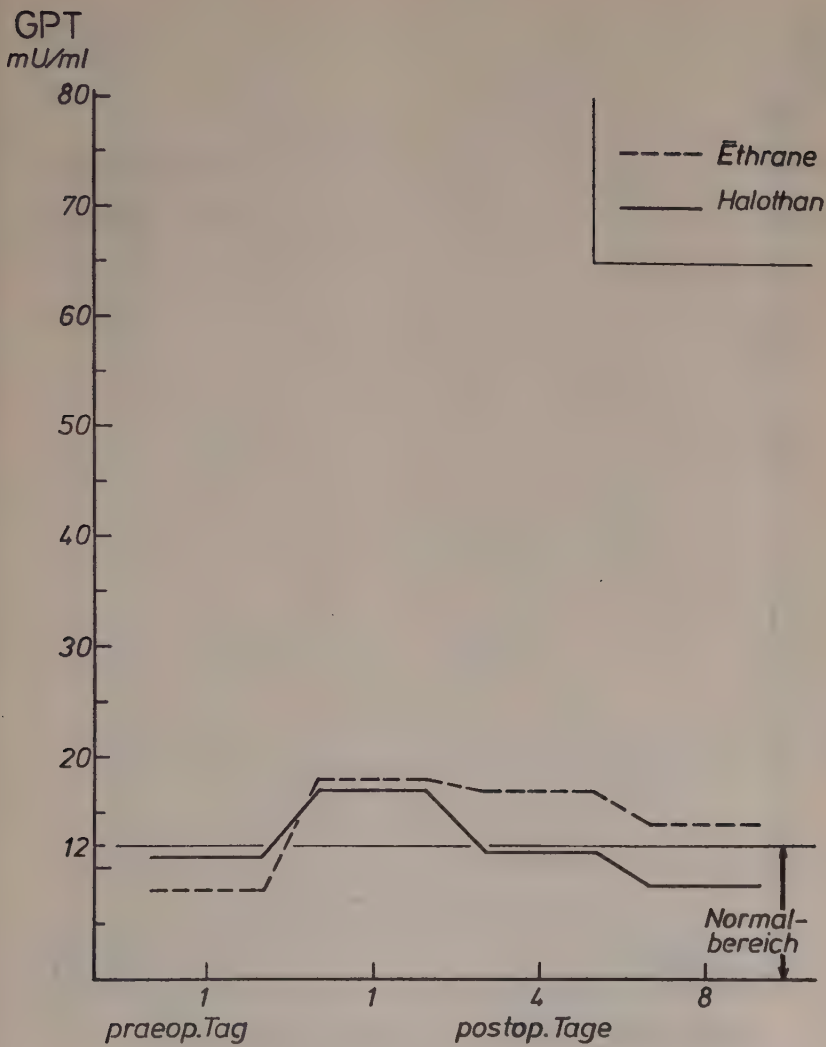


Abb.13

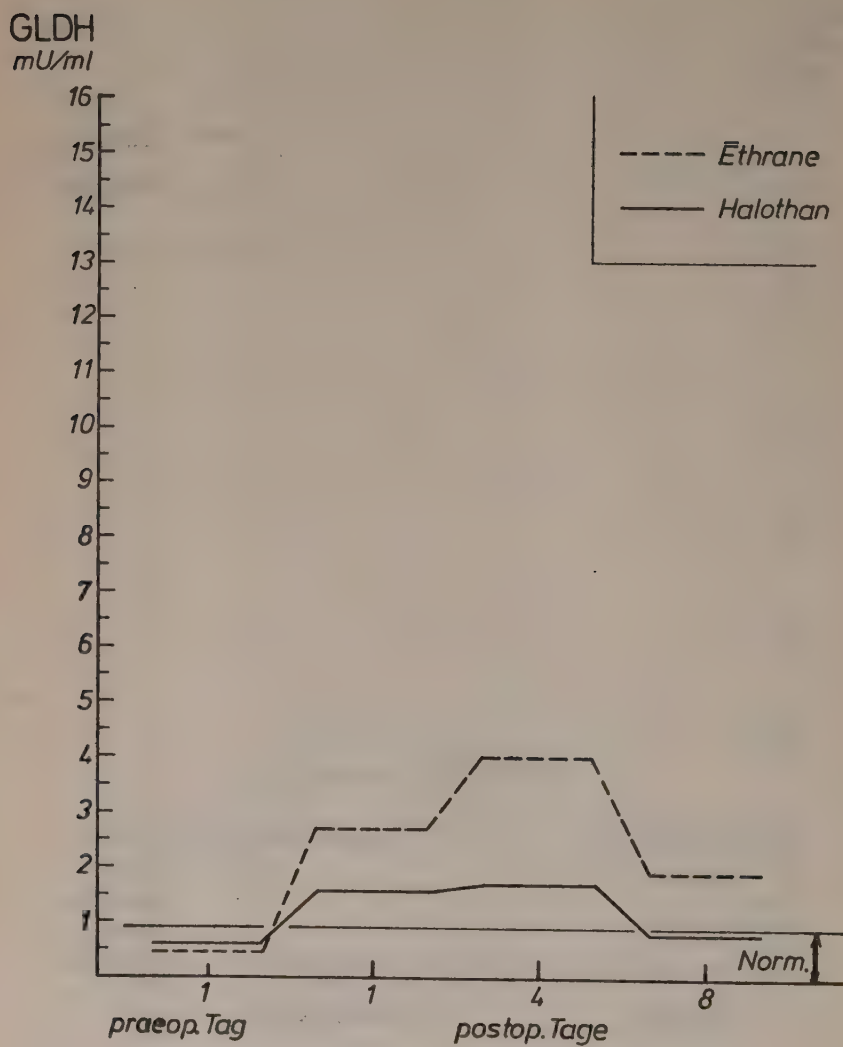


Abb.14

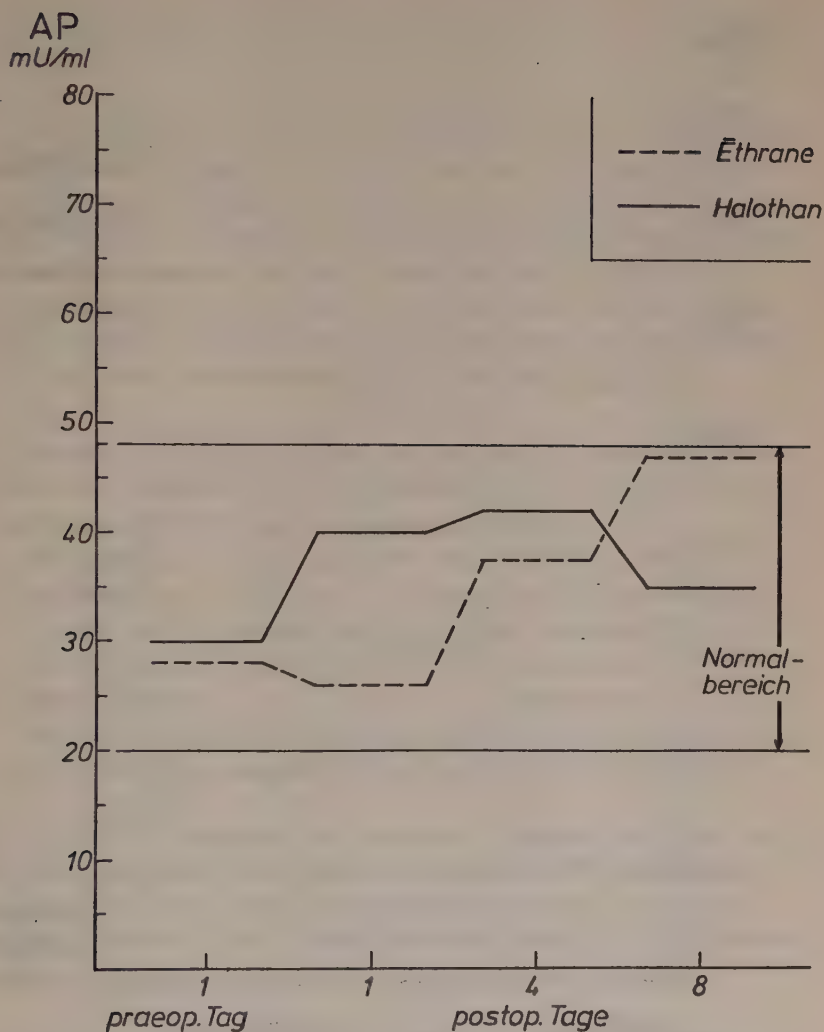


Abb.15

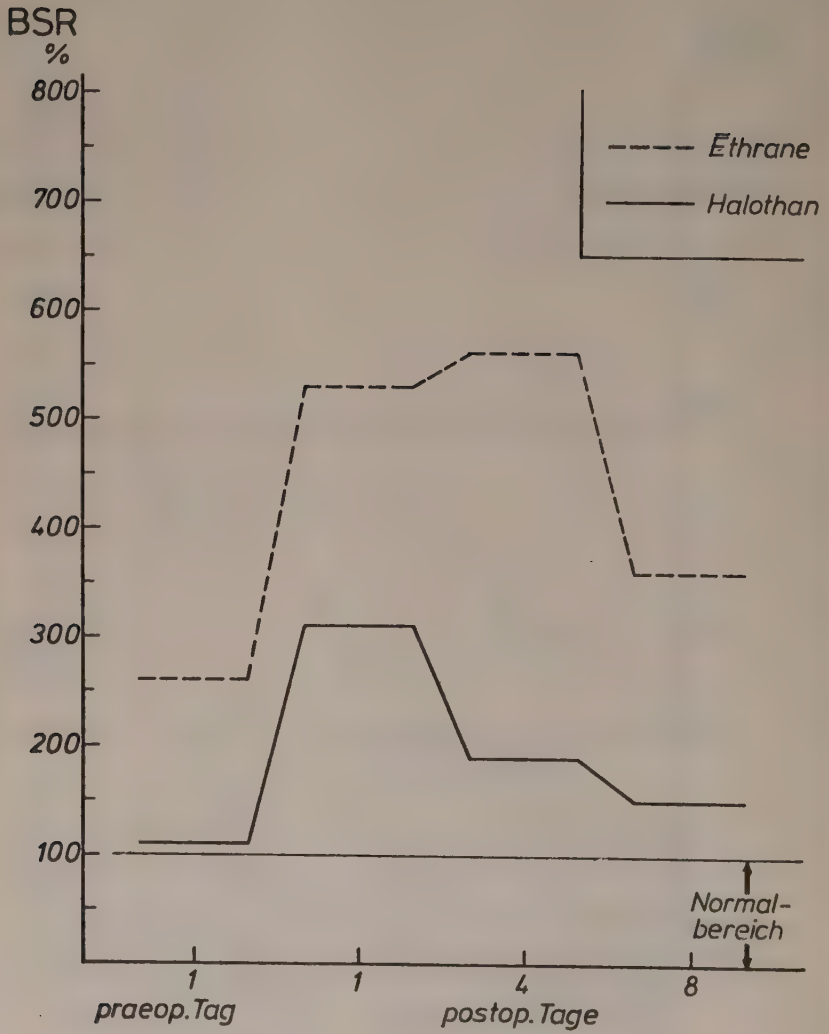


Abb.16

VI. DISKUSSION

Die Anästhetika erfüllen ihren Zweck in der Anwendung beim chirurgischen Eingriff. Ihr Einfluß auf die körperlichen Funktionen - und im speziellen auf die Leberfunktion - ist damit notwendigerweise mit den operativen Maßnahmen und deren Auswirkungen auf den Organismus verbunden. Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen würden demnach also keine situationsgerechten Ergebnisse ermitteln lassen, da die Operationsbelastung nicht berücksichtigt würde.

Unsere spezielle Aufgabe war es, den Einfluß des neu entwickelten Anästhetikums Ethrane auf die Leberfunktion während des chirurgischen Eingriffs darzustellen.

Es wurden mit Hilfe von fünf Leberfunktionsprüfungen Untersuchungen an 15 Patienten durchgeführt, die sich einer intraperitonealen Operation unterziehen mußten.

Bei keinem der Patienten war eine Lebererkrankung in der Anamnese bekannt.

Die Leberfunktionsprüfungen und die Messungen wurden jeweils unter den gleichen Bedingungen durchgeführt.

Zunächst sei festgestellt, daß wir - ebenso wie LINDE (46,47) VIRTUE (75) und DOBKIN (24) - bei keinem der Patienten eine deutliche postoperative Schädigung der Leber feststellen konnten. DRIPPS (26), CRAYTHORNE (21) und BOTTY (12) kamen nach ihren Untersuchungen zu dem gleichen Schluß.

Abgesehen von der Bromsulphophthalein-Retention ergaben die Messungen vor der Operation keine wesentlichen Erhöhungen der Enzymaktivitäten.

Nur bei der SGOT-Bestimmung fällt der Wert eines Patienten mit 22,2 mU/ml auf. Der Patient (Kb-Nr.: 14/2439) unterzog

sich einer Magenresektion. Am Tage nach der Operation steigt der SGOT-Wert auf 372 mU/ml, fällt aber dann bis zum letzten Bestimmungstag in den Normalbereich zurück. Ähnlich verhalten sich seine SGPT-Werte und GLDH-Werte. Mit 210 min. lag in diesem Fall die zweitlängste Operationsdauer überhaupt vor. Die Inhalationszeit betrug 215 min., die Narkosedauer insgesamt 220 min.

Postoperativ wurden ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine Leberschädigung gefunden.

Bei der Beurteilung der einzelnen Lebertests stellen wir fest, daß die Mittelwertskurven der Transaminase-Aktivitäten den gleichen Verlauf zeigen:

Anstieg aus dem Normbereich am 1. postoperativen Tag, leichter Abfall der Werte am folgenden und Näherung an die obere Normgrenze zum letzten Untersuchungstag hin.

Die Ursachen für diesen Anstieg, der auch bei den SGPT- und GLDH-Werten zu beobachten ist, sind wohl einmal das Operationstrauma, also der operativ bedingte Anfall von Stoffen, die von der Leber um- bzw. abgebaut werden müssen (69), zum anderen sind auch die Minderdurchblutung der Leber (48, 64) sowie die Zerstörung von Muskelsubstanzen auslösende Faktoren (1).

Dieser Enzymanstieg könnte demnach als operationsgebunden bezeichnet werden. Natürlich kann auch innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation die Narkose Veränderungen der Enzymverteilung hervorrufen (71).

Die gleichen vorübergehenden SGOT-Erhöhungen fanden außer HELRICH (37, 38) auch DOBKIN (24) sowie LINDE und seine Mitarbeiter (46, 47).

Die Mittelwerte der GLDH steigen im Gegensatz dazu vom 1. zum 4. postoperativen Tag und fallen dann auf das Doppelte der oberen Normgrenze. Der Anstieg am 4. Tag liegt in der abnormen Höhe zweier Werte begründet.

Die Werte der alkalischen Phosphatase liegen im Durchschnitt alle innerhalb des Normbereiches, zeigen aber eine gänzlich andere Tendenz. Sie fallen zunächst postoperativ ab, steigen aber am 4. und 8. Bestimmungstag bis zur oberen Normgrenze an.

Besonders auffallend sind allerdings die Mittelwerte der Bromsulphophthalein-Retention sowie der Verlauf der sich ergebenden Kurve. Schon die praeoperativ gefundenen Werte liegen im Durchschnitt unverhältnismäßig hoch. Die Mittelwerte sind 0,79 mg/100 ml, 1,65 mg/ 100 ml, 1,72 mg/100 ml und 1,42 mg/100 ml.

Wir ermittelten statt des 45-Minuten-Wertes den 60-Minuten-Wert, wie es die Firma Merck selbst empfiehlt. Die Begründung liegt darin, daß sich die BSP-Anfangskonzentrationen infolge der in dieser Phase schnellen Farbstoffelimination nicht exakt erfassen lassen, und darüber hinaus die ohnehin möglichen Zeitfehler bei der Blutentnahme hinzukommen können.

Die zusätzlichen Faktoren, die diesen wohl empfindlichsten zur Verfügung stehenden Leberfunktionstest beeinflussen, sind mannigfaltig und wirken sich auch bei der Bestimmung des 60-Minuten-Wertes noch gravierend aus. Zu nennen sind: Fieber, Infektion, Leberdurchblutung, mechanisches Trauma, Hypoxie und zahlreiche Medikamente (11). Die Auswirkung dieser Faktoren können also Ursache für die außerordentlich hohen Werte sein.

Natürlich bringt auch das komplizierte Meßverfahren Fehlerquellen mit sich, die wir durch Mehrfachbestimmung der Werte auszuschalten versuchten.

Weder die Anamnesen noch die Operationsberichte können die hohe durchschnittliche Bromsulphophthalein-Retention erklären. Eine Abhängigkeit von eingenommenen Medikamenten war ebenfalls nicht festzustellen. Ein Vergleich der Operationszeiten läßt kaum eine manifeste Beeinflussung der Brom-

sulfophthalein-Retention erkennen. Die Narkosedauer liegt im Durchschnitt um 17,3 min. über der Operationszeit, deren absolute Dauer nicht maßgeblich für eine bestimmte Bromsulfophthalein-Retention ist. Wie aus der Meßwerttabelle (Tab.1) hervorgeht, können kurz andauernde Operationen durchaus hohe und ansteigende Retention bedingen, umgekehrt aber auch grössere Operationen geringere und abfallende Retention nach sich ziehen.

Es sei an dieser Stelle bemerkt, daß LEBOWITZ und Mitarbeiter (44) bei der Auswertung ihrer Untersuchungen ebenfalls eine Erhöhung der Bromsulfophthalein-Retention fanden.

Bezüglich der Zellmorphologie zeigen die erhöhten Werte der Transaminasen SGOT und SGPT eine stärkere Durchlässigkeit der Leberzellmembran an. Die erhöhten GLDH-Werte weisen auf eine Mitochondrienschädigung hin. Die Tendenz der Mittelwerte aller drei Enzyme sind gegen Ende der Messung rückläufig, zeigen also eine Normalisierung an.

Die - wenn auch innerhalb des Normbereiches - ansteigenden Mittelwerte der alkalischen Phosphatase sowie die erhöhte Bromsulfophthalein-Retention lassen eine gewisse schädliche Beeinflussung der Ausscheidungsfunktion der Leber vermuten, obwohl die Werte der Bromsulfophthalein-Retention am letzten Messungstag abfallen (7, 35, 54, 55).

Der Vergleich der Mittelwertskurven der bei intra- mit den bei extraperitonealen Operationen unter Ethrane-Narkose gefundenen Ergebnisse (gleiche Meßvorschriften, gleiche Bedingungen) zeigt uns einen wesentlichen Unterschied an, der eine deutliche Abhängigkeit der Leberbeeinflussung, d.h. des Ausmaßes der Irritation, von der Tiefe des operativen Eingriffs erkennen läßt.

Die extraperitonealen Vergleichswerte der Transaminasen und der GLDH liegen bis zum 4. postoperativen Bestimmungstag wesentlich niedriger. Erst am letzten Untersuchungstag nähern sich die Kurven. Auffallend ist, daß die extraperitonealen Mittelwerte dieser drei Funktionsprüfungen vom 1. bis zum letzten Bestimmungstag permanent ansteigen, allerdings bei der SGPT und GLDH bis zum 4. postoperativen Tag im Normalbereich liegen.

Die Mittelwerte der alkalischen Phosphatase liegen ebenfalls im Normbereich und niedriger als die intraperitonealen Vergleichswerte.

Bezüglich der Bromsulfophthalein-Retention läßt sich ein wesentlicher Unterschied am 4. und 8. Bestimmungstag feststellen. Die Werte nach extraperitonealer Operation sind niedriger und liegen an beiden Tagen bei 0,8 mg/100 ml. Aus dem Vergleich läßt sich schließen, daß die Membrandurchlässigkeit sowie die Mitochondrienschädigung nach extraperitonealen Operationen und Ethrane-Narkose mit zunehmender Untersuchungsdauer anstieg, die Ausscheidungsfunktion der Leber allerdings weniger beeinflusst wurde.

Der Vergleich der durchschnittlichen Enzymspiegelhöhe zwischen intraperitonealer Operation in Ethrane- und Halothan-Narkose zeigt hinsichtlich des Verlaufs der Kurven gewisse Übereinstimmungen.

Die Mittelwertskurven, die nach Halothan unter den gleichen Bedingungen und nach denselben Meßvorschriften gefunden wurden, verlaufen bei der SGOT- und SGPT-Bestimmung am präoperativen und 1. postoperativen Tag in nur geringfügig unterschiedlicher Höhe. Sie fallen ebenfalls an den letzten Tagen wieder ab, liegen allerdings ab 4. Tag schon im Normalbereich.

Auch die GLDH-Kurve nach Halothan-Narkose zeigt übereinstimmende Tendenz mit der Vergleichskurve. Sie befindet sich allerdings vor der Narkose und am letzten Messungstag unter der oberen Normgrenze und weist an den dazwischenliegenden

Tagen wesentlich niedrigere Werte auf.

Die Mittelwerte der alkalischen Phosphatase liegen ebenfalls immer im Normbereich; als Unterschied ist das Abfallen des letzten Wertes festzustellen.

Da die Werte der Bromsulphophthalein-Retention nach unterschiedlichen Methoden bestimmt wurden, ist hier ein Vergleich nur schwer zu treffen. In der Graphik (Abb. 16) wurde dargestellt, um wieviel Prozent die Mittelwerte beider Versuchsserien die obere Normgrenze (jeweils = 100 %) überschreiten. Hierbei fällt auf, daß die Bromsulphophthalein-Retention nach Halothan-Narkose weitaus geringer ist, vor allem am 4. postoperativen Tag, an dem die Ethrane-Werte sogar ansteigen.

Die exkretorische Funktion der Leber scheint nach Aussage der graphischen Darstellung des Vergleichs unter Ethrane-Narkosen eher einer Beeinflussung zu unterliegen als in der Anästhesie mit Halothan, was aber kein Grund zur Annahme einer schädlichen Einwirkung sein muß.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die beeinflussende Wirkung von Ethrane-Narkosen auf die Leberfunktion untersucht.

Dafür wählten wir 15 Patienten aus, die sich einer intra-peritonealen Operation unterziehen mußten.

Keiner der Patienten zeigte in der Anamnese Anzeichen für eine Lebererkrankung.

Die Messungen führten wir am 1. Tag vor und am 1., 4. und 8. Tag nach der Operation durch.

Bestimmt wurden die Transaminasen SGOT und SGPT, die Glutamat-Dehydrogenase, die alkalische Phosphatase sowie die 60-Minuten-Bromsulphophthalein-Retention.

Der Verlauf unserer Meßwerte wies, abgesehen von den alkalischen Phosphatasewerten, auf eine rückläufige Beeinflussung der Leberfunktion nach intraperitonealen Operationen unter Ethrane-Narkosen hin. Ungewöhnlich hoch war die Bromsulphophthalein-Retention.

Der Vergleich der Enzymwerte nach intra- bzw. extraperitonealen Operationen ergab eine gegenläufige Tendenz der Meßwerte an 4 Tagen bei der Bestimmung der Transaminasen und der Glutamat-Dehydrogenase.

Die extraperitonealen Werte sind im Durchschnitt niedriger.

Unter Halothan-Narkose ergab sich nach intraperitonealen Operationen ein ähnlicher Verlauf der Mittelwerte wie unter Ethrane-Narkose.

Die Werte nähern sich nach Halothan-Anwendung eher wieder dem Normalbereich.

Trotz der zwischenzeitlich hohen Enzymwerte und der unverhältnismäßig gesteigerten aber rückläufigen Bromsulphothalein-Retention konnten in den Abschlußuntersuchungen der Patienten keine Anhaltspunkte für akute Leberschädigungen gefunden werden.

Da unsere Untersuchungen keine Anhaltspunkte für eine manifeste Leberschädigung morphologischer bzw. eine manifeste Leberschädigung funktioneller Art geben, können wir abschließend feststellen, daß Ethrane weiterhin neben Halothan Verwendung finden kann.

VIII. VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

- Abb. 1: Alters- und Gewichtsverteilung der Patienten, die sich einer intraperitonealen Operation in Ethrane-Narkose unterzogenSeite 22
- Tab. 1: Meßwerte der untersuchten Patienten ...Seite 25 - 26
- Abb. 2-6: Graphische Darstellung der bei den intraperitonealen Operationen in Ethrane-Narkose gefundenen Meßwerte ...Seite 28 - 32
- Abb. 7-11: Graphischer Vergleich zwischen den bei intra- und extraperitonealen Operationen in Ethrane-Narkose gefundenen Mittelwerten der EnzymspiegelSeite 44- 48
- Abb.12-16: Graphischer Vergleich der bei intraperitonealen Operationen in Ethrane- und in Halothan-Narkosen gefundenen Mittelwerte der EnzymspiegelSeite 52 - 56

IX. ABKÜRZUNGEN

A : Alter

OP-Z : Operationszeit

In-Z : Inhalationszeit

Na-D : Narkosedauer

F. - Nr.: Fall-Nr.

Kb. - Nr.: Krankenblatt-Nr.

i.p. Op : intraperitoneale Operationen

e.p. Op : extraperitoneale Operationen

Op-Gruppe : Operationsgruppe

Norm : Normalbereich

X. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALDEN, R.: Klinische Enzymatologie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1958.
2. AKDIKMEN, S.A., FLANAGAN, Th. V., LANDMESSER, C.M.:
A Comparative Study of Serum Glutamic
Pyruvic Transaminase Changes Following
Anesthesia with Halothane, Methoxyflu-
rane, and other inhalation agents.
Anesthesia and Analgesia 45, 819 (1966).
3. ARTUSIO, J.F. et al: A Clinical Evaluation of Methoxy-
flurane in Man.
Anesthesiology 21 , 512 (1960)
4. ARTUSIO, J.F.: Effects of Anesthetic Agents on the
liver.
Anesthesia and Analgesia 44 , 587 (1965).
5. BLITT, C.D., LEBOWITZ, M.H.: Central Nervous System
Excitation with Ethrane.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen:
Data on Ethrane^(R), Volume III, 33.
6. BOEHRINGER Mannheim GmbH: Biochemica
Test-Fibel (1971).
7. BOEHRINGER Mannheim GmbH: Biochemica
Test-Fibel: Alkalische Phosphatase (1971).
8. BOEHRINGER Mannheim GmbH: Biochemica
Test-Fibel: GLDH (1971).

9. BOEHRINGER Mannheim GmbH: Biochemica
Test-Fibel: GOT (1971).
10. BOEHRINGER Mannheim GmbH: Biochemica
Test-Fibel: GPT (1971).
11. BOGER, W.P. und TORNETTA, F.J.: Neurolepsie und Leber-
funktion.
Anesthesiology 9 , 113 (1966).
12. BOTTY, C. et al.: Clinical Experiences with Compound
347, Halogenated Anesthetic Agent.
Anesthesia and Analgesia 47 , 499 (1968).
13. BRÜHL, W.: Leber- und Gallenwegserkrankungen.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1969).
14. CHASE, R.E. et al.: Biotransformation of Ethrane in Man.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen:
Data on Ethrane^(R), Volume II, 15.
15. COHEN, P.J.: Ethrane and Neuromuscular Transmission in
Man.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen:
Data on Ethrane^(R), Volume II, 15.
16. CORSSSEN, G., SWEET, R.B.: Effects of Halogenated Anesthe-
tic Agents on Selectively Starved Cul-
tured Human Liver Cells.
Anesthesia and Analgesia 46 , 575 (1967).
17. CRONIN, M.T.I.: Statement on Histopathological Obser-
vations.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen:
Data on Ethrane^(R), Volume II, 1

18. DEUTSCHE ABBOTT, Ingelheim a. Rhein: Ethrane: Clinical Evaluation in Patients Requiring Surgical Anesthesia for Operations.
Persönliche Mitteilungen:
Data on Ethrane^(R), Volume II, 14.
19. DEUTSCHE ABBOTT, Ingelheim a. Rhein: Ethrane: Studies on Hemodynamic and Myocardial Performance in Volunteer Subjects.
Persönliche Mitteilungen:
Data on Ethrane^(R), Volume II, 14.
20. DEUTSCHE ABBOTT, Ingelheim a. Rhein: Minimum Alveolar Concentration of Ethrane in Man.
Persönliche Mitteilungen:
Data on Ethrane^(R), Volume III, 37 .
21. DEUTSCHE ABBOTT, Ingelheim a. Rhein: Persönliche Mitteilungen:
Data on Ethrane^(R), Volume III, 26.
22. DEUTSCHE ABBOTT, Ingelheim a. Rhein: Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R), Volume III, 27.
23. DOBKIN, A.B. et al.: Clinical and Laboratory Evaluation of a New Inhalation Agent: Compound 347 ($\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHF C1}$).
Anesthesiology, 29 , 275 (1968).
24. DOBKIN, A.B. et al.: Ethrane (Compound 347) Anesthesia: A Clinical and Laboratory Review of 700 Cases.
Anesthesia and Analgesia 48 , 477 (1969).

25. DOENICKE, A.: Das Verhalten einiger Leberfunktionen und des Elektrolythaushaltes beim postoperativen Schockereignis.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 ,
148 (1962).
26. DRIPPS, R.D.: Summary of Clinical Experiences with Ethrane University of Pennsylvania (1968).
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R)
Volume III, 22
27. VAN DYKE, R.A., and CHENOWETH, M.B.: Metabolism of Volatile Anesthetics.
Anesthesiology 26 , 348 (1965).
28. EGER, E.I. et al.: Anesthetic Potencies of Sulfur Hexafluoride, Carbon Tetrafluoride, Chloroform and Ethrane in Dogs: Correlation with the Hydrate and Lipid Theories of Anesthetic Action.
Anesthesiology, 30 , 129 (1969).
29. EVERKE, H. J. : Das postoperative Verhalten der Transaminasen nach Operationen an der Gallenblase und an den Gallengängen.
Chirurg 38 , 15 (1967).
30. EVERS, W. and DOBKIN, A.B.: L'Ethrane, Nouvel Anesthésique Halogéné Fluoré à Action Rapide: Quatre Ans D'Expérience (1971).
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen.
31. FABIAN, L.W.: Report on Ethrane Investigation.
University of Mississippi Medical Center.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R)
Volume III, 21

32. GINGRICH, T.F., VIRTUE, R.W.: Postoperative liver damage: Is anesthesia involved?
Surgery 57 , 241 (1965).
33. GLATZ, G.: Erfahrungen mit der Penthrane-Narkose in der Kinder-Chirurgie.
Fortschritte der Medizin 9 , 381 (1966).
34. HARTUNG, W.: Leberschaden durch Methoxyfluran-Narkose? Inaugural-Dissertation
Anästhesie-Zentrum der Universitäts-
kliniken Marburg a. d. Lahn (1970).
35. HAURY, H. , Chemische Fabrik, München:
Bromsulphophthalein
36. HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. S. 655
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1966.
37. HELRICH, M. and CASCORBI, H.F.: Crossover Study of Ethrane and Halothane in Volunteers.
Anesthesiology 31 , 370 (1969).
38. HELRICH, M. : Ethrane Anesthesia: Report on Seventy Patients (1969).
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on
Ethrane^(R), Volume III , 20.
39. HERFARTH, C. und KÖRNER, K.: Beitrag zum Problem des postoperativen Ikterus.
Der Chirurg 35 , 206 .
40. JOHNSTONE, M.: Leberschäden bei chirurgischen Patienten.
Der Anaesthetist 13 , 283 (1964).

41. KEOWN, K.K., BINGHAM, H.G.: Halogen Sensitization of the Liver: A Clinical Syndrome, With Two Case Reports.
Anesthesia and Analgesia 48, 710 (1969).
42. KLEIN, N.C. and JEFFRIES, G.J.: Hepatoxity after Methoxyflurane Administration.
J.A.M.A. 197 , 1037 (1966).
43. KRANTZ, J.: Pharmacology of Anesthetic Compound No.347 2-Chloro-1,1,2-Trifluoroethyl Di-fluormethyl Ether (1964).
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R), Volume II, 1.
44. LEBOWITZ, M.H., BLITT, C.D., DILLON, J.B.: Clinical Investigation of Compound 347 (Ethrane).
Anesthesia and Analgesia 49 , 1 (1970).
45. LEBOWITZ, M.H., and DILLON, J.B.: Depression of Neuromuscular Transmission During Ethrane Anesthesia. Presented at American Society of Anesthesiologists meeting in San Francisco, Calif., 1969.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R) Volume II, 10.
46. LINDE, H.W. et al.: Clinical and Laboratory Investigation of Ethrane Northwestern University, Chicago, Summary Report, Sept.1969.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R) Volume III, 16.

47. LINDE, H.W. et al.: The Search for Better Anesthetic Agents: Clinical Investigation of Ethrane.
Anesthesiology, 32 , 555 (1970).
48. LINDNER, J.: Leberfunktion und operativer Eingriff aus pathologischer Sicht. In: "Leberfunktion und operativer Eingriff", von O.H. Just, S. 7
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.
49. LITTLE, D.M., and WETSTONE, H.J.: Anesthesia and the liver.
Anesthesiology, 25 , 815 (1964).
50. LÖHLEIN, D.: Halothan und Methoxyfluran. Ein Vergleich der Leberfunktion bei extraperitonealen Operationen.
Inaugural-Dissertation
Anästhesie-Zentrum der Universitätskliniken Marburg a.d.Lahn (1970).
51. MARSHALL, B.E. et al.: Some Cardiovascular and Respiratory Effects of Ohio No. 347: Ethrane.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R)
Volume II, 12.
52. MASSARRAT, S.: Tagesschwankungen der Enzymaktivitäten der Glutamat-Oxalacetat-, Glutamat-pyruvat-Transaminasen und Lactatdehydrogenase im Serum bei Leberkranken und Gesunden.
Klin. Wochenschrift 42, 91 (1964).

53. MCDOWELL, S.A., HALL, K.D. and STEPHEN, C.R.:
Difluoromethyl 1,1,2-Trifluoro-2-
Chloroethyl Ether: Experiments on dogs
with a new inhalation anaesthetic agent.
Brit J. Anaesth. 50, 511 (1968).
54. MERCK, E., Darmstadt: Bromthalein^(R). Zur Funktions-
prüfung der Leber.
55. MERCK, E., Darmstadt: Funktionsdiagnostica.
56. MERCK, E., Darmstadt: Richtlinien für die Funktions-
prüfung der Leber. (1962)
57. MÜLLER-SEIFERT: Taschenbuch der medizinischen Diag-
nostik.
Hrsg. v. H. Frhr. von Krees
J.F. Bergmann-Verlag, München 1964.
58. NEGEN, G.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Inhala-
tionsanästhetikum Methoxyfluran (Pen-
thrane).
Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde 145,
3, 436 (1964).
59. NORTH, W.C.: Summary of Ethrane Studies.
University of Tennessee (1969).
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R)
Volume III.
60. OEHMIG, H.: Anaesthesie und Leberfunktion.
Anästhesist 12, 321 (1963).
61. OEHMIG, H. und FREY: Halothan und Leberschaden.
Anaesthesist 14, 315 (1964).

62. OEHMIG, H. und HÜGIN: Persönliche Mitteilungen OEHMIG, H.
63. PFLEIDERER, Th.: Zur Diagnostik und Therapie von Leber-
erkrankungen.
In: "Leberfunktion und operativer Ein-
griff" von O.H. Just, S.27
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.
64. PICHLMAYR, I., PABST, H.W., KLEMM, J., PICHLMAYR, R.:
Untersuchungen über die Leberdurchblu-
tung in Narkose.
Der Anaesthesist 15 , 148 (1966).
65. POPPER, H. und SCHAFFNER, F.: Die Leber.
Georg Thieme Verl., Stuttgart 1962.
66. ROUGE, J.C. et al.: Report on Ventilatory and Circu-
latory Studies During Ethrane Anesthesia
with Spontaneous Respiration.
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on
Ethrane^(R), Volume II, 13.
67. SCHELLENBERG, A. et al.: Erfahrungen mit NLA bei lang-
dauernden Operationen an Leberkranken.
In: "Neuroleptanalgesie Klinik und Fort-
schritt", S. 143.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967.
68. SCHMIDT, F.W. und SCHMIDT, E.: Enzym-Fibel.
Praktische Enzym-Diagnostik, Boehringer-
Mannheim, 19 71.
69. SCHOLLER, K.L., KÖHNLEIN, H.E. und CARSJENS, R.:
Über den Einfluß verschiedener Narkose-
mittel auf Enzymaktivitäten des mensch-
lichen Serum.
Der Anaesthesist 14 , 293 (1965).

70. SHIMOSATO, SH.: The Effect of Ethrane on Cardiac Muscle Mechanics.
Anesthesiology, 30 , 513 (1969).
71. STARK, G., CLAUDÉ, B.: Der Einfluß der Narkose auf die Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum.
Der Anaesthesist 13 , 38 (1964).
72. STEPHEN, C.R.: Summary Report on Ethrane. The University of Texas (1969).
Deutsche Abbott, Ingelheim a. Rhein,
Persönliche Mitteilungen: Data on Ethrane^(R), Volume III, 23.
73. SUCKLING, C.W.: Some Chemical and Physical Factors in the Development of Fluothane.
Brit. J. Anaesth. 29 , 466 (1957).
74. TORNETTA, F.J., BOGER, W.P.: Liver Function Studies in Droperidol-Fentanyl Anaesthesia.
Anaesth. Analg. 43 , 544 (1964).
75. VIRTUE, R.W. et al.: Difluoromethyl 1,1,2-Trifluoro-2-Chloroethyl Ether as an Anesthetic Agent: Results with dogs, and a preliminary note on observation with man.
Can. Anaesth. Soc. J., 13 , 233 (1966).
76. WALTER, S.J.: Labordiagnostik zur Leberfunktion.
In: "Leberfunktion und operativer Eingriff", von O.H. Just, S. 88.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

77. WILKINSON, C.J.: Postanaesthetic Hepatic Dysfunction
Ach. Surg. 101 , 359 (1970).
78. WOLLENWEBER, H.L.: Results of Microscopic Examination
Deutsche Abbott , Ingelheim a. Rhein
Persönliche Mitteilungen: Data on
Ethrane^(R) , Volume II, 2.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Oehmig für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Anregungen und Hinweise danken. Besonderen Dank möchte ich auch Herrn Doktor Regenfuß für seine großzügige Hilfe und seine vielfältigen Ratschläge aussprechen.

Lebenslauf

Am 22. August 1947 wurde ich, Jörg Grundmann, als Sohn des Tischlermeisters Harald Grundmann und seiner Ehefrau Erika, geb. Wagner in Ponitz/Thüringen geboren.

Von 1954 - 1960 besuchte ich die Politechnische Oberschule in Ponitz/Thüringen, anschließend das Märkische Gymnasium in Iserlohn/Westfalen, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität Marburg/Lahn.

Im Februar 1969 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Am 8.10.1970 bestand ich das Physikum, am 22.7.1973 das Staatsexamen.

Im November 1971 begann ich im Anästhesie-Zentrum der Universitätskliniken der Philipps-Universität Marburg an der Lahn mit den Untersuchungen zu meiner Doktorarbeit, die etwa 1 Jahr in Anspruch nahmen. Die Auswertung der Ergebnisse konnte ich im September 1973 abschließen.

Von Oktober 1973 bis Januar 1974 arbeitete ich in der zahnärztlichen Praxis von Dr. Dr. E.O. Schmidt in Dortmund. Seit 7.1.1974 leiste ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Dimroth, Goebell, Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke, Kastenholz, Karlson, Keil, Korb, Koecke, Mahr, Kühnel, Niemeyer, Nöth, Oehmig, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rosemann, Rohen, Rupec, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Spiegelberg, Stuke, Vogt und Walcher.

